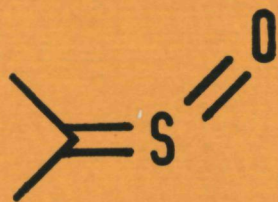
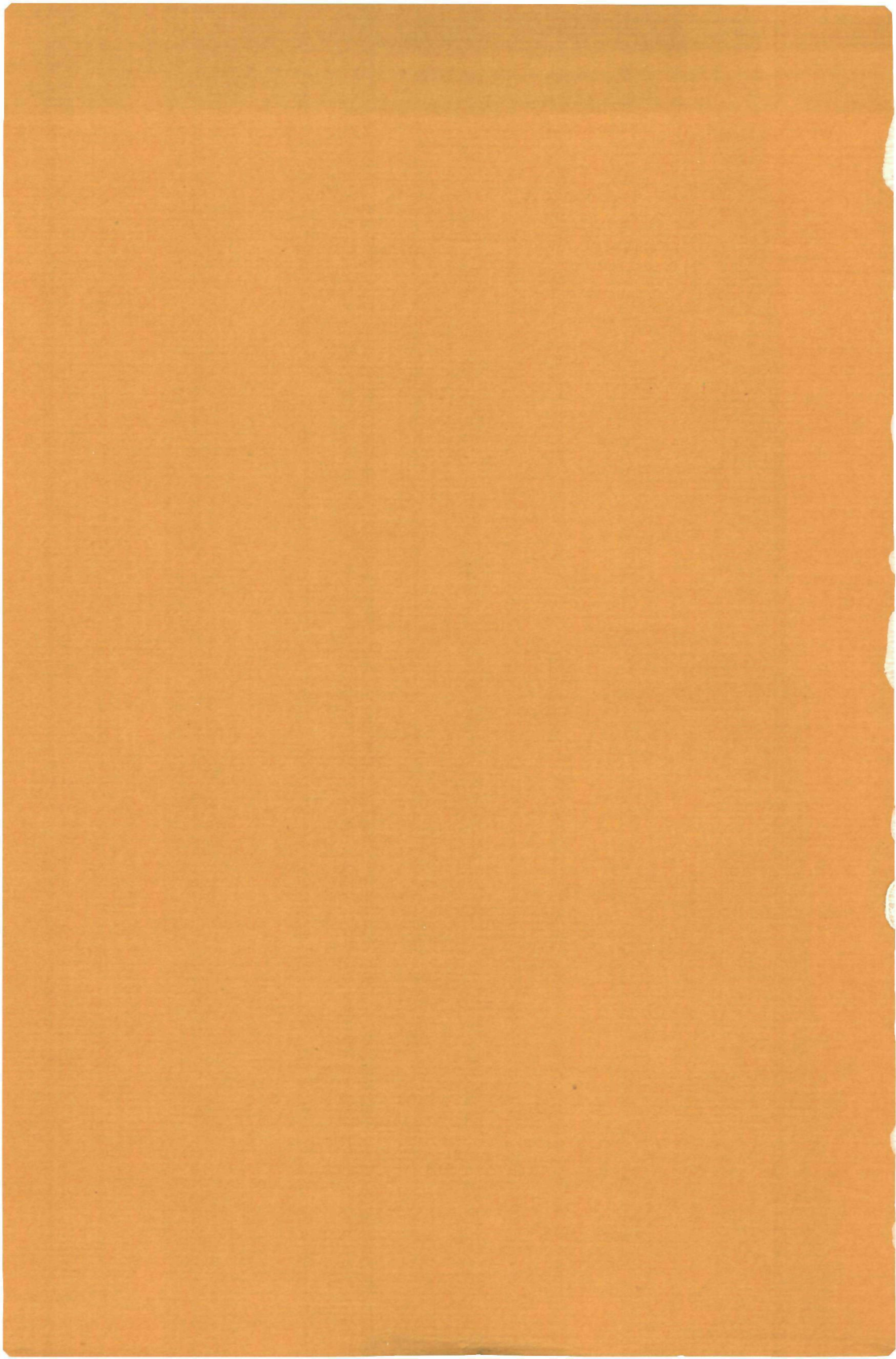


2130

**SYNTHESE en
REAKTIVITEIT van SULFINEN**



M. van der Leij



SYNTHESE en REAKTIVITEIT van SULFINEN

Promotor : Prof.Dr. B. Zwanenburg

SYNTHESE en REAKTIVITEIT van SULFINEN

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor
in de wiskunde en natuurwetenschappen
aan de katholieke universiteit te Nijmegen
op gezag van de rector magnificus
Prof Dr P G A B Wydeveld,
volgens besluit van het college van decanen
in het openbaar te verdedigen op
vrijdag 23 maart 1979
des namiddags te 4 uur

door

MARINUS VAN DER LIJ

geboren te Soest

Krips Repro — Meppel
1979

voor Ien

Hoofdstuk 1

INLEIDING.....	9
1.1. Structuur en synthese van sulfinen.....	9
1.2. Cycloadditiereacties van sulfinen.....	14
1.3. Reacties van sulfinen met nucleofiele en elektro- fiele reagentia.....	17
1.4. Doel van het onderzoek en indeling van het proef- schrift.....	21
1.5. Referenties.....	22

Hoofdstuk 2

DE ALKYLIDENERING VAN ZWAVELDIOXIDE MET BEHULP VAN FOS- FONIUMYLIDEN.....	28
2.1. Inleiding.....	28
2.2. Resultaten.....	30
2.3. Diskussie.....	33
2.4. Experimenteel gedeelte.....	36
2.4.1. Bereiding van fosfoniumhaliden en -yliden...	36
2.4.2. Reacties van fosfoniumyliden met SO ₂ (bereiding van sulfinen).....	38
2.5. Referenties.....	41

Hoofdstuk 3

DE ALKYLIDENERING VAN ZWAVELDIOXIDE MET BEHULP VAN α-SILYLCARBANIONEN.....	43
---	----

3.1. Inleiding.....	43
3.2. Resultaten.....	46
3.3. Diskussie.....	55
3.4. Experimenteel gedeelte.....	61
3.4.1. Synthese van silylverbindingen en fosfonaten	61
3.4.2. Synthese van sulfinen.....	64
3.4.3. Overige reakties.....	70
3.5. Referenties.....	72

Hoofdstuk 4

VINYLSILANEN ALS SUBSTRATEN VOOR DE SYNTHESE VAN SULFINEN 75

4.1. Inleiding.....	75
4.2. Resultaten.....	77
4.2.1. Synthese van vinylsilanen.....	77
4.2.2. Synthese van sulfinen.....	79
4.3. Diskussie.....	83
4.4. Experimenteel gedeelte.....	89
4.4.1. Synthese van vinylsilanen.....	89
4.4.2. Synthese van sulfinen en ketonen.....	90
4.5. Referenties.....	95

Hoofdstuk 5

THIOFIELE REAKTIES VAN SULFINEN MET α -GEFUNKTIONALISEERDE CARBANIONEN..... 97

5.1. Inleiding.....	97
5.2. Resultaten.....	98
5.3. Diskussie.....	102
5.4. Experimenteel gedeelte.....	111

5.4.1. Synthese van sulfinen.....	111
5.4.2. Reacties van di- <i>p</i> -tolylsulfine <u>1</u> en adaman- taanthion S-oxide.....	111
5.4.3. Reacties van <i>p</i> -tolyl(fenylthio)sulfine <u>2</u>	119
5.4.4. Reacties van <i>p</i> -tolyl(fenylsulfonyl)sulfine <u>3</u>	120
5.5. Referenties.....	122

Hoofdstuk 6

ADDITIE-ELIMINATIEREAKTIES VAN EEN α -TOSYLGESUBSTITUEERD SULFINE MET NUCLEOFIELE REAGENTIA.....	125
6.1. Inleiding.....	125
6.2. Resultaten en discussie.....	126
6.2.1. Synthese van α -tosyl-gesubstitueerde sulfinen.....	126
6.2.2. Additie-eliminatiereacties van sulfine <u>2</u>	130
6.3. Bespreking van de resultaten.....	132
6.4. Experimenteel gedeelte.....	134
6.4.1. Synthese van sulfinen.....	134
6.4.2. Additie-eliminatie reacties van sulfine <u>2</u> ...	140
6.5. Referenties.....	144

Hoofdstuk 7

CARBOFIELE REAKTIES VAN EEN SULFINE MET α -KETOCARB- ANIONEN.....	146
7.1. Inleiding.....	146
7.2. Resultaten en discussie.....	147
7.3. Experimenteel gedeelte.....	154
7.4. Referenties.....	160
SUMMARY.....	162
CURRICULUM VITAE.....	169

Allen die een bijdrage hebben geleverd aan de totstandkoming van dit proefschrift wil ik graag van harte bedanken. Ik denk hierbij vooral aan Pascal Porskamp, Ton Loontjes, Herman Strijtveen en Ben Lammerink voor het uitvoeren van een aantal van de in dit proefschrift beschreven experimenten. Ton Klunder wil ik dank zeggen voor de nauwgezette correctie van de tekst. Zeer erkentelijk ben ik Henny Wigman-Roeffen voor het vaardig typen van het manuscript.

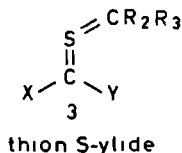
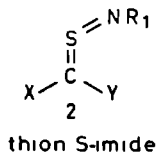
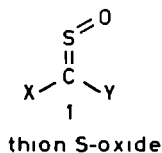
INLEIDING

1.1. STRUKTUUR EN SYNTHESE VAN SULFINEN¹

De naam *sulfinen* voor de S-monoxiden van thiocarbonylverbindingen werd in 1964 door Sheppard en Diekmann² voorgesteld. Deze auteurs wilden hiermee de relatie aangeven met thion S-dioxiden ($\text{XYC}=\text{SO}_2$), welke sulfenen worden genoemd. In tegenstelling tot sulfenen vormen de sulfinen een klasse van doorgaans redelijk stabiele verbindingen.

Evenals de structureel verwante thion S-imiden 2 en thion S-yliden 3 bezitten de sulfinen een niet-lineaire structuur (Schema 1.1). Dit is in overeenstemming met de regels van Walsh, die onder andere voorspellen dat structuren van het type A-B-C gebogen zijn, wanneer zij, zoals hier het geval is, 18 valentie-elektronen bezitten³.

11



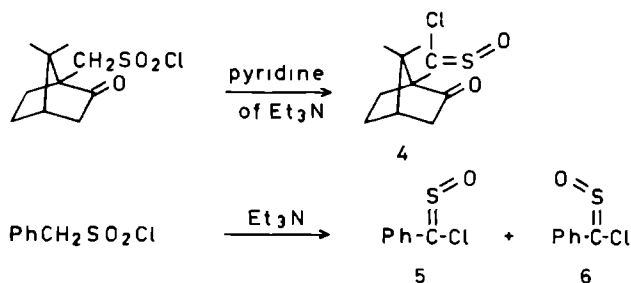
Experimenteel werd de niet-lineaire structuur van sulfinen bewezen met behulp van dipoolmomentmetingen^{4,5,6}, ¹H-NMR spektroskopie^{4,7} en röntgendiffractie⁸. Theoretische berekeningen^{9,10} bevestigen eveneens deze gebogen structuur. Gezien deze eigenschap zijn er van sulfinen 1, waarvan de substituenten X en Y ongelijk zijn, twee geometrische isomeren mogelijk. Deze zijn in meerdere gevallen inderdaad geïsoleerd⁵.

Door middel van berekeningen^{9,10} en later ook met behulp van fotoelektron-spektroskopie¹¹ werd de ladingsverdeling in de stamverbinding $\text{H}_2\text{C}=\text{SO}$ en in gesubstitueerde sulfinen bepaald. De lading op het zwavel- en zuurstofatoom

is voor gesubstitueerde sulfinen ongeveer even groot als in de stamverbinding ($\rho_S + 0.65$, $\rho_O - 0.68$), de lading op het koolstofatoom daarentegen wordt in sterke mate bepaald door de aard van de substituenten aan dit atoom. Zo is $\rho_C - 0.57$ voor $X=Y=H$, maar $+0.77$ voor $X=Y=F$ ¹⁰.

De eerste synthese van een sulfine werd reeds in 1923 door Wedekind¹² beschreven. Reactie van kamfer 10-sulfonylchloride met pyridine of triethylamine gaf het zogenaamde "chlorsulfoxidcampher" 4, waaraan deze auteur een sulfine-structuur toekeende (Schema 1.2). Deze structuur werd 40

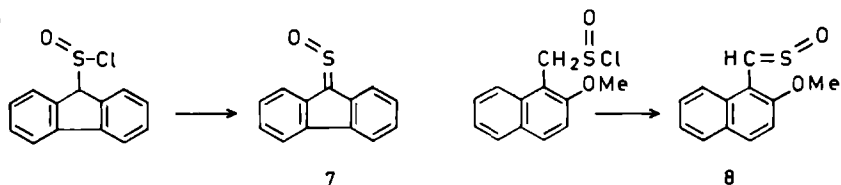
1 2



jaar later door King en Durst⁵ bevestigd. Het benzylsulfonylchloride gaf onder soortgelijke omstandigheden de twee geometrische isomeren van chloorfenylsulfine⁵ (Schema 1.2). Bij deze overigens niet algemeen toepasbare synthese treedt een sulfeen op als intermediair, zoals door Strating¹³ en later ook door King¹⁴ aannemelijk werd gemaakt.

De dehydrochlorering van een sulfinylchloride onder invloed van triethylamine werd in 1964 gebruikt voor de bereiding van het eerste thioketon S-oxide 7² en het eerste thioaldehyde S-oxide 8¹⁵ (Schema 1.3).

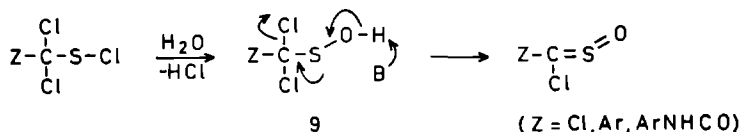
1 3



Deze 1,2-eliminatiereactie werd ook toegepast bij de synthese van dimethylsulfine², enkele monoalkylsulfinen¹⁶ (thioalkanal S-oxiden), chloorfenylsulfine¹⁷, cyanofenylsulfine¹⁸, fenylsulfine¹⁹ en di-*t*-butylsulfine²⁰.

De basische hydrolyse van α -chloorsulfenylchloriden levert in incidentele gevallen sulfinen op^{21,22}. In eerste instantie wordt een α -chloorsulfeenzuur 9 gevormd, dat door een 1,3-eliminatie van HCl een sulfine geeft (Schema 1.4).

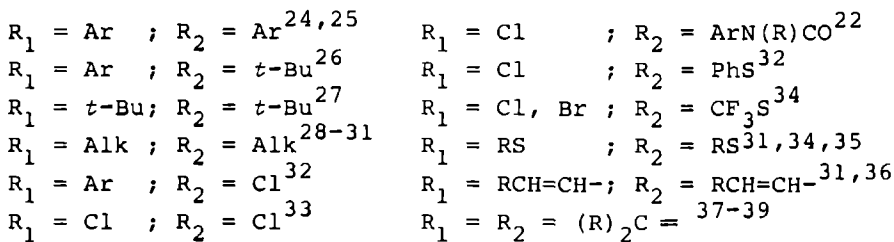
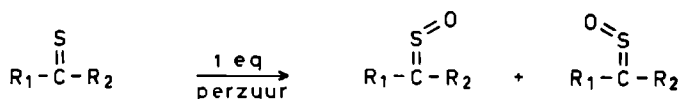
14



Sterisch gevulde sulfinen kunnen volgens dit concept worden bereid door eerst chloor aan de thiocarbonylgroep (meestal van dithioesters) te adderen en vervolgens in aanwezigheid van pyridine de bovengenoemde hydrolyse te bewerkstelligen²³.

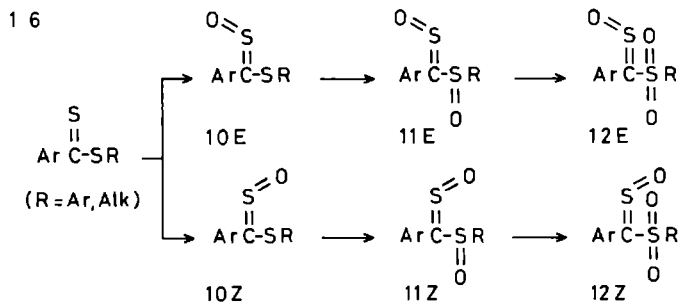
Een synthesesmethode van sulfinen, die een brede toepassing heeft gevonden, is de oxidatie van thiocarbonylverbindingen met peroxy-carbonzuren. Een groot aantal verschillende sulfinen kon langs deze weg worden bereid (Schema 1.5). Wanneer $R_1 \neq R_2$ werden meestal beide geome-

15



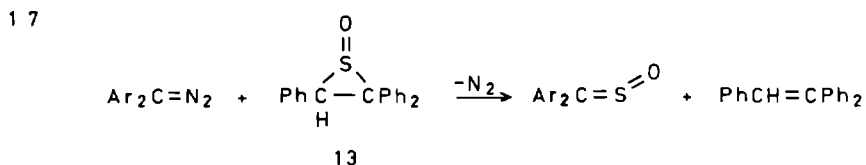
trische isomeren gevormd. In enkele speciale gevallen kan dit oxidatieproces ook worden uitgevoerd met ozon²⁶ of zuurstof⁴⁰.

De oxidatie van dithioesters dient apart vermeld te worden^{4,41}. Oxidatie met één equivalent perzuur leidt tot beide isomeren van het thio-gesubstitueerde sulfine 10, waarin nog een sulfidezwavelatoom aanwezig is dat verder geoxideerd kan worden tot de sulfinylsulfinen 11, respectievelijk sulfonylsulfinen 12 (Schema 1.6). In deze laatste

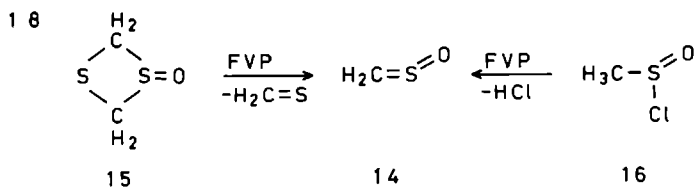


reacties blijft de oorspronkelijke geometrie van de sulfine-functie behouden.

Een sulfinesynthese, berustend op een SO-overdrachts-reaktie is beschreven voor Maccagnani *et al.*⁴². Behandeling van diaryldiazomethanen met zwavelmonoxide, dat *in situ* werd gegenereerd uit het episulfoxide 13, gaf in een matige opbrengst sulfinen (Schema 1.7).

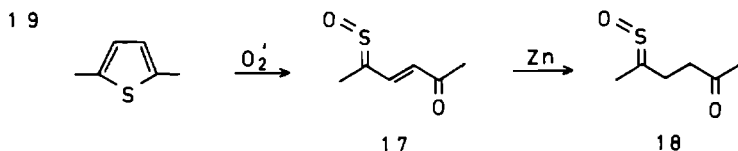


Het eenvoudigste sulfine, het thioformaldehyde S-oxide 14, werd door Block *et al.*¹¹ door middel van flitspyrolyse bereid uit 1,3-dithiethaan S-oxide 15 en uit het methaan-



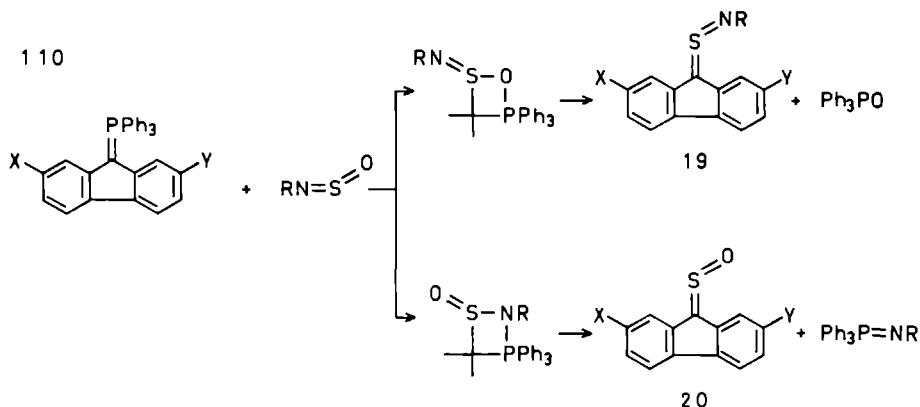
sulfinylchloride 16 (Schema 1.8). Met deze pyrolysetechniek kon eveneens dimethylsulfine worden verkregen¹¹. Beide sulfinen bleken instabiel te zijn.

Fotooxygenering van enkele thiofeenderivaten, met name 2,5-dimethylthiofeen, gaf α,β -onverzadigde sulfinen⁴³⁻⁴⁶. Schlessinger *et al.*⁴³ vermeldden dat de koolstof-koolstof dubbele binding in het aldus verkregen sulfine 17 kan worden gereduceerd met zink tot het sulfine 18 (Schema 1.9). Gezien



de gekonstateerde instabiliteit van eenvoudige alkylsulfinen moet dit resultaat echter met reserve worden beschouwd.

Saito en Motoki⁴⁸ beschreven onlangs de vorming van sulfinen uit N-sulfinylaminen en fosfoniumyliden (Schema 1.10).



Het reactieverloop is hierbij sterk afhankelijk van de aard van de substituent R in het sulfinylamine. Wanneer $R = p\text{-TolSO}_2$ reageert het ylide met de S=O-binding, aangezien thion S-imiden 19 als produkt worden verkregen. Wanneer $R = p\text{-NO}_2\text{Ph}$ vindt de reactie met het ylide plaats aan de N=S-binding onder vorming van sulfinen 20. Voor het verschil in reactiepatroon wordt door genoemde auteurs geen

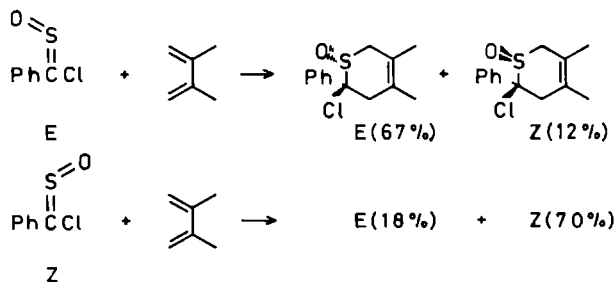
verklaring gegeven.

In een aantal gevallen werden sulfinen gevormd in een reactie die niet algemeen toepasbaar bleek te zijn. De omlegging van de benzylsulfeenzure ester $\text{PhCH}_2\text{OSCCl}_3$ onder invloed van base gaf dichloorsulfine, $\text{Cl}_2\text{C}=\text{S}=\text{O}$ ⁴⁹. Additie van een nitron aan een thioketeen S-oxide gaf het 2,2,5,5-tetramethylcyclohexaanthion S-oxide³⁸. Pyrolyse van een geschikt sulfinamide leverde di-*t*-butylsulfine op²⁰. In de penicilline-chemie werd een sulfine als intermediair gepostuleerd⁵⁰. Bestraling van een thiopyran S-oxide in aanwezigheid van een sensibilisator leverde een diarylsulfine op⁴⁷. Hierbij moet worden aangetekend dat het bevreemdend is dat onder de fotochemische kondities het gevormde sulfine geen zwavel verliest, hetgeen normaliter wel het geval is^{5,17}.

1.2. CYCLOADDITIETREACTIES VAN SULFINEN

Sulfinen geven met 1,3-dienen (4+2) cycloadditiereacties⁵¹. Een voorbeeld hiervan is gegeven in Schema 1.11.

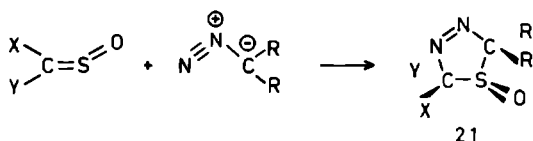
111



In deze Diels-Alder reacties van sulfinen blijft de configuratie van het sulfine grotendeels behouden in het cycloaddukt. Gebleken is dat sulfinen met een elektronenzuigende substituent, zoals dichloorsulfine, chloorfenylsulfine en fenyl(thiocyano)sulfine het reactiefst zijn in deze (4+2) cycloadditiereacties⁵¹. Reacties met cyclopentadien^{33,51}, anthraceen⁵¹ en het dioxo-systeem van tetrachloorortho-chinon¹⁷ zijn eveneens beschreven.

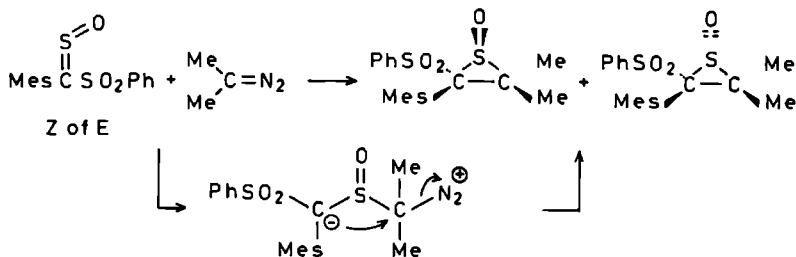
Sulfinen blijken goed te reageren met 1,3-dipolaire reagentia. In de meeste gevallen wordt een (3+2) cycloadditiereactie waargenomen. Met 2-diazopropaan reageren diaryl-⁵², dialkyl-^{28,30}, arylchlor-⁵³, dichloor-⁵³, arylthio-⁵³ en arylsulfonylsulfinen⁵³ volgens een regio- en stereospecifiek proces onder vorming van Δ^3 -1,3,4-thiadiazoline S-oxiden 21 (Schema 1.12, R = Me). Sulfinen met sterisch gevulde substi-

112



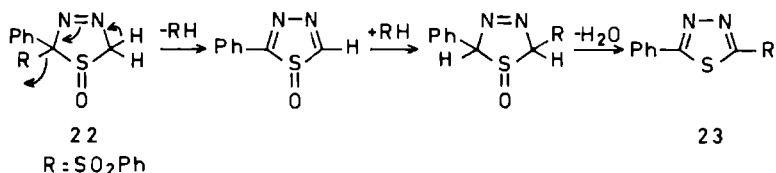
tuenten vertonen in de reactie met 2-diazopropaan een afwijkend gedrag: er vindt vorming van episulfoxiden plaats waarbij de *Z*- en de *E*-isomeer van het sulfine aanleiding geven tot eenzelfde mengsel aan diastereomere produkten⁵³. Deze episulfoxiden worden, naar wordt vermoed, niet volgens een synchrone cycloadditie doch volgens een twee-staps mechanisme gevormd (Schema 1.13). Phenyl diazometnaan geeft met diarylsulfinen op analoge wijze episulfoxiden⁵⁴.

113



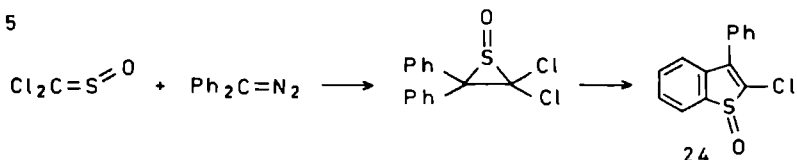
Met diazomethaan worden doorgaans geen eenduidige cycloadditiereacties waargenomen^{28,52,55,56}; alleen voor thiofluorenon S-oxide werd het overeenkomstige thiadiazoline S-oxide geïsoleerd²⁸ (Schema 1.12, R = H). In het geval van fenyl(fenylsulfonyl)sulfine bleek het primair gevormde cycloaddukt 22 een 1,3-fenylsulfonyl-migratie te ondergaan volgens het in Schema 1.14 aangegeven mechanisme⁵⁵.

114



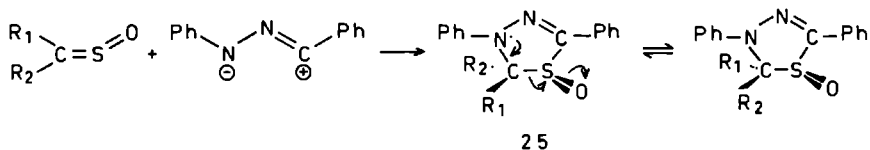
Dichloorsulfine reageert met diaryldiazomethanen tot benzo[b]thiofeen S-oxiden 24. Bij deze reactie worden dichloorepissulfoxiden als intermediair verondersteld⁵⁷ (Schema 1.15).

115



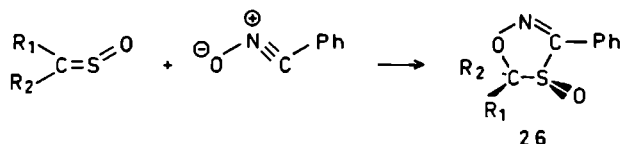
De cycloadditiereactie met difenylnitrilimine blijkt wel regiospecifiek te zijn, maar niet stereospecifiek ten gevolge van een ringopenings-ringsluitingsreactie van het primair gevormde cycloaddukt 25 (Schema 1.16)⁵⁸.

116



Op soortgelijke wijze reageert het benzonitril-4-nitrobenzylide met verschillende sulfinen tot de overeenkomstige Δ²-thiazoline S-oxiden⁵⁹. Deze cycloaddukten blijken onder de kondities van de reactie te ontleden, waardoor de stereochemie van de cyclisatie niet kon worden vastgesteld.

Benzonitriloxide geeft met sulfinen in een regio- en stereospecifieke cycloadditiereactie Δ²-1,4,2-oxathiazool S-oxiden 26 (Schema 1.17)⁶⁰. Het thiofluorenon S-oxide geeft daarentegen in hoofdzaak de andere regio-isomeer. De oriëntatie in deze cyclisatiereactie is dezelfde als die



in de overeenkomstige thiocarbonylverbindingen.

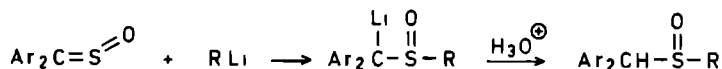
De reactie van sulfinen met een nitron blijkt een vrij gecompliceerd verloop te hebben⁶¹. In één enkel geval wordt een cycloaddukt geïsoleerd, veelal treedt echter een ontleding van het gevormde produkt op. 2,2,5,5-Tetramethylcyclohexaanthion S-oxide werd verkregen bij een reactie van een nitron en een thioketeen S-oxide³⁸. In de reacties van diarylsulfinen Ar_2CSO met N_3^- werden door Carlsen de overeenkomstige diazoverbindingen Ar_2CN_2 geïsoleerd⁶². Aangenomen wordt dat deze produkten ontstaan uit een 1,3-cycloaddukt-anion door verlies van het thiocarbonylimide-anion.

1.3. REAKTIES VAN SULFINEN MET NUCLEOFIELE EN ELEKTROFIELE REAGENTIA

Nucleofiele reagentia kunnen in principe met sulfinen aan het zwavelatoom of aan het koolstofatoom reageren. Men spreekt dan van een thiofiele, respektievelijk carbofiele reactie. Het reactiepatroon lijkt sterk afhankelijk van de aard van de substituent aan het sulfinekoolstofatoom (zie ook Hoofdstuk 5,6 en 7).

Diarylsulfinen vertonen een thiofiele reactie met reagentia als MeLi ⁶³, PhLi ⁶³ en $n\text{-BuLi}$ ⁶⁴. Na protonering worden sterisch gevulde sulfoxiden geïsoleerd (Schema 1.18).

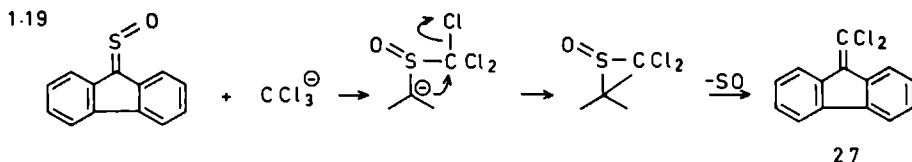
118



$\text{R} = n\text{Bu}, \text{Me}, \text{Ph}$

Venier⁶⁴ isoleerde in de reactie van $^-\text{CCl}_3$ met thiofluorenon S-oxide in goede opbrengst het 9-dichloormethyleen-

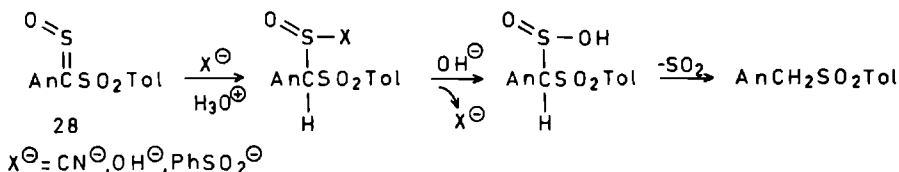
fluoreen 27. Na de additiestap vindt een Ramberg-Bäcklund-omlegging plaats onder vorming van een episulfoxide. Verlies van SO uit het aldus gevormde episulfoxide geeft het geïsoleerde produkt 27 (Schema 1.19).



Thioketene S-oxiden blijken, zoals werd beschreven door Schaumann *et al.*³⁹, met PhLi eveneens aan het zwavelatoom te reageren onder vorming van α,β -onverzadigde sulf-oxiden. In de behandeling van methaansulfinylmorpholide met *t*-BuLi wordt naast het carbanion MorphSOCH₂Li ook het *t*-butylsulfinylmethylcarbanion gevonden⁶⁵. Dit anion wordt waarschijnlijk gevormd door reactie van het nucleofiel reagens *t*-BuLi met thioformaldehyde S-oxide, dat ontstaat door eliminatie van het morpholide-anion.

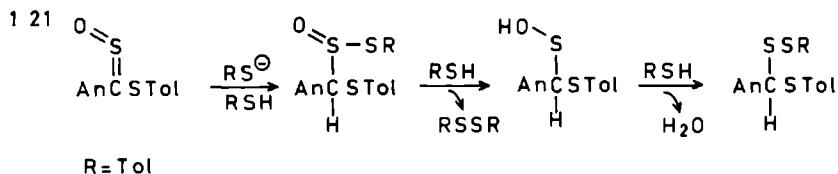
De additie van OH⁻ aan sulfinen geeft α -sulfinylcarb-anionen^{22,66}. De reacties van CN⁻, OH⁻, pyridine en benzeen-sulfinaat met sulfonylsulfine 28 (An = *p*-CH₃O-C₆H₄) resul-teerden in produkten, waarin de sulfinefunctie bleek te zijn gereduceerd⁶⁷. Het voorgestelde reactieverloop staat in Schema 1.20 aangegeven. Ook in de reacties van arylthio-

1.20

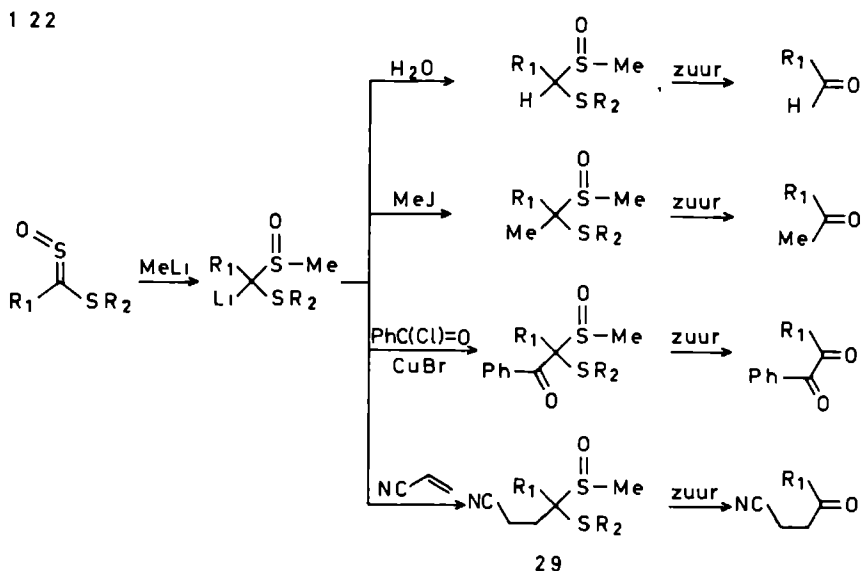


arylsulfinyl- en arylsulfonylsulfinen met thiolen wordt verondersteld dat de processen die optreden, worden in-geleid door een thiofiële aanval van het reagens op het sulfinezwavelatoom⁶⁸ (Schema 1.21). Het enamine 1-morpho-linocyclohexeen vertoont zowel met thiofluorenon S-oxide²

als met fenylsulfine¹⁹ een thiofiële reactie. Ook met het fosfonium-ylide ethoxycarbonylmethyleen trifenylfosforaan wordt een thiofiële reactie waargenomen¹⁹.



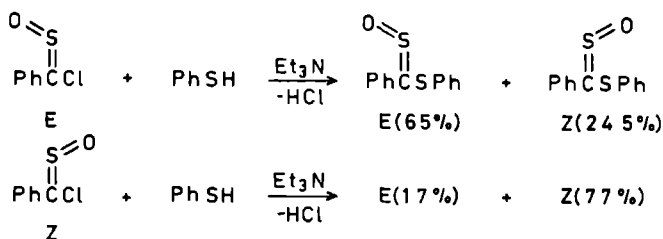
Sulfinen afgeleid van dithioesters, vinden synthetische toepassing in de nucleofiele acylering⁶⁹. Na additie van methyllithium aan het sulfinezwavelatoom ontstaat een dithioacetaalmonoxide-carbanion, dat met diverse elektrofiële reagentia kan reageren tot acetaalmonoxide 29. Na hydrolyse worden de respectievelijke aldehyden of ketonen verkregen (Schema 1.22).



In dit hydrolyse-proces ontstaan naast de carbonylderivatenniet-symmetrische disulfiden, MeSSR₂. Door Kiełbasinski⁷⁰ is gebruik gemaakt van deze reactie om het disulfide AcO(CH₂)₁₀SSMe te synthetiseren.

Een reactie aan het sulfinekoolstofatoom wordt slechts waargenomen, wanneer zich een goede leaving group aan dit atoom bevindt. Behandeling van chloorfenylsulfine met thiofenol onder basische omstandigheden gaf het gesubstitueerde

1 23

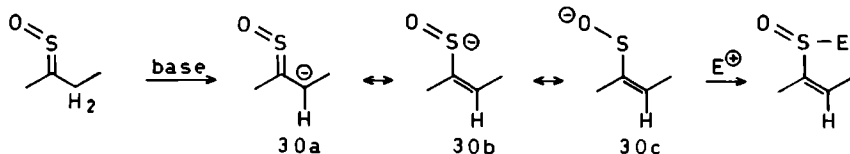


sulfine (Schema 1.23)³². De vervanging van het halogeenatoom verloopt grotendeels met behoud van configuratie. Ook het thiocynaat³², aniline⁵ en azide-anion⁷¹ reageerden met dit sulfine tot de gesubstitueerde sulfinen PhC(R)SO (R respectievelijk SCN, PhNH, N₃). Het chloor(fenylthio)sulfine reageerde met thiofenol tot het (PhS)₂CSO³².

Pogingen om dit concept van nucleofiele substitutie van halogeenatomen in chloorsulfinen te benutten voor de synthese van sulfonylsulfinen mislukten⁶⁷. Naar alle waarschijnlijkheid vindt in eerste instantie de gewenste substitutie van Cl⁻ door het sulfinaatanion wel plaats, echter in een volgreactie wordt de sulfinefunctie gereduceerd tot een methyleengroep (zie ook Schema 1.20).

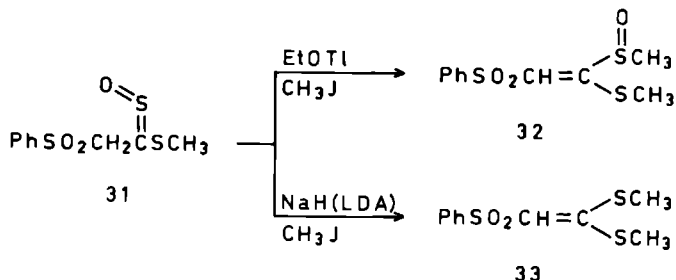
Sulfinen, die aan het α-koolstofatoom een waterstofatoom dragen, kunnen met behulp van een base worden gedeprotonoord, waarbij een vinylsulfenaat-anion 30 ontstaat, dat in een volgreactie met een elektrofiel reagens kan reageren (Schema 1.24). Bij dit proces blijkt de keuze van de base

1 24



van essentieel belang te zijn. In de reacties met thiokamfer S-oxide wordt alleen bij gebruik van thalliummethoxide een α,β -onverzadigd sulfoxide verkregen²⁹. Andere basen geven geen eenduidige produktvorming te zien. Een soortgelijke waarneming werd gedaan voor het fenylsulfonylmethyl(methylthio)sulfine 31 (Schema 1.25). Met thalliummethoxide wordt

1 25



het dithioacetaalmonoxide 32 verkregen, terwijl het gebruik van natriumhydride of lithium diisopropylamide uitsluitend het acetaal 33 opleveren⁷². De behandeling van difenylsulfine met triethyloxonium tetrafluoroboraat resulteerde in een O-gealkyleerd produkt⁷³. Na behandeling van het verkregen produkt met water werd zwavel en benzofenon geïsoleerd. De elektrofiele additie van chloor of broom aan sulfinen leidt tot α -chloorsulfinylchloriden^{2,17,33} respectievelijk α -broom-sulfinylbromiden¹⁷.

1.4. DOEL VAN HET ONDERZOEK EN INDELING VAN HET PROEFSCHRIFT

Het in het eerste deel van dit proefschrift te beschrijven onderzoek heeft tot doel nieuwe methoden voor de synthese van sulfinen te ontwikkelen. Als synthetisch concept werd de alkylidenering van zwaveldioxide gekozen.

In hoofdstuk 2 wordt ingegaan op de synthese van sulfinen via de alkylidenering van SO_2 met behulp van fosfoniumylden. De alkylideneringsreactie van SO_2 met behulp van α -silylcarbanionen, die werden bereid uit een actieve methyleenverbinding door middel van deprotonering, trime-

thylsilylering en opnieuw een deprotonering van de aldus verkregen silylverbinding, vormt de basis voor hoofdstuk 3. De bereiding van sulfinen uit vinylsilanen wordt beschreven in hoofdstuk 4. De additie van nucleofiele reagentia aan deze substraten geeft α -silylcarbanionen, die vervolgens met SO_2 in sulfinen kunnen worden omgezet. Aangetoond zal worden dat deze methode toegang verschaft tot sulfinen, die een α -H-atoom bezitten. Dit type sulfinen is moeilijk op een andere wijze te bereiden.

Het onderzoek in het tweede deel van het proefschrift heeft tot doel de bestudering van reacties van sulfinen met diverse nucleofiele reagentia, teneinde meer inzicht te verkrijgen in de factoren die het reactieverloop bepalen.

In hoofdstuk 5 worden de thiofiele reacties met een aantal α -gefunktionaliseerde carbanionen besproken. De resultaten van dit onderzoek vormden de aanleiding tot de bestudering van de thiofiele reacties van een sulfine, waarin op de α -plaats een leaving group is ingebouwd (hoofdstuk 6). Na de additie-stap mag worden verwacht, dat onder eliminatie van deze groep een α,β -onverzadigd sulfoxide wordt gevormd. Een voorbeeld van een carbofiele reactie van een sulfine met α -ketocarbanionen wordt nader uitgewerkt in hoofdstuk 7.

De inhoud van de hoofdstukken 2⁷⁴, 3⁷⁵ en 4⁷⁶ werd reeds gepubliceerd, terwijl de publikaties over de inhoud van de hoofdstukken 5,6 en 7 in voorbereiding zijn.

1.5. REFERENTIES

1. Zie ook het overzichtsartikel: B. Zwanenburg en J. Strating, *Quart. Rep. Sulfur Chem.* 5, 79 (1970).
2. W.A. Sheppard en J. Diekmann, *J. Amer. Chem. Soc.* 96, 1891 (1964).
3. R.M. Kellogg, *Tetrahedron* 32, 2165 (1976); A.D. Walsh, *J. Chem. Soc.* 1953, 2266.

4. B. Zwanenburg, L. Thijs en J. Strating, *Rec. Trav. Chim.* 90, 614 (1971).
5. J.F. King en T. Durst, *Tetrahedron Letters* 1963, 585; *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 2676 (1963); *Can. J. Chem.* 44, 819 (1966).
6. A. Tangerman en B. Zwanenburg, *J.C.S. Perkin II* 1974, 1413.
7. B. Zwanenburg, L. Thijs en A. Tangerman, *Tetrahedron* 27, 1731 (1971); A. Tangerman en B. Zwanenburg, *Tetrahedron Letters* 1973, 79; B.F. Bonini, L. Lunazzi, G. Maccagnani en G. Mazzanti, *J.C.S. Perkin I* 1973, 2314.
8. R.B. Bates en G.A. Wolfe, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 6854 (1968); Th.W.A. Hummelink, *J. Cryst. Mol. Struct.* 4, 87, 373 (1974); *Cryst. Struct. Comm.* 4, 441 (1975); 5, 169 (1976).
9. F. Bernardini, G. Maccagnani en A. Mangini, *An. Quim.* 70, 1199 (1974); J.P. Snyder en D.N. Harpp, *J.C.S. Chem. Comm.* 1972, 1305; J.P. Snyder, *J. Org. Chem.* 38, 3965 (1973).
10. J. van Lierop, A. van der Avoird en B. Zwanenburg, *Tetrahedron* 33, 539 (1977).
11. E. Block, H. Bock, S. Mohmand, P. Rosmus en B. Solouki, *Ang. Chem.* 88, 380 (1976); E. Block, R.E. Penn, R.J. Olsen en P.F. Sherwin, *J. Amer. Chem. Soc.* 98, 1264 (1976); H. Bock, B. Solouki, S. Mohmand, E. Block en L.K. Revelle, *J.C.S. Chem. Comm.* 1977, 287.
12. E. Wedekind, D. Schenck en R. Stüsser, *Chem. Ber.* 56, 633 (1923).
13. J. Strating, *Rec. Trav. Chim.* 83, 94 (1964).
14. J.F. King, S.K. Sim en S.K.L. Li, *Can. J. Chem.* 51, 3914 (1973).
15. J. Strating, L. Thijs en B. Zwanenburg, *Rec. Trav. Chim.* 83, 631 (1964).
16. M.H. Brodnitz en J.V. Pascale, *J. Agr. and Food Chem.* 19, 269 (1971).

17. J. Strating, L. Thijs en B. Zwanenburg, Rec. Trav. Chim. 86, 641 (1967).
18. M. Ohoka, T. Kojitani, S. Yanagida, M. Okahara en S. Komori, J. Org. Chem. 40, 3540 (1975).
19. A. Majid Hamid en S. Trippett, J. Chem. Soc. C 1968, 1612.
20. J. Buter en R.M. Kellogg, J. Org. Chem. 42, 973 (1977).
21. J. Silhánek en M. Zbirovsky, J.C.S. Chem. Comm. 1969, 878; zie ook: K. Oka en S. Hara, Tetrahedron Letters 1977, 695.
22. W.G. Phillips en K.W. Ratts, J. Org. Chem. 37, 3818 (1972).
23. G.E. Veenstra, N.M. Bronold, J.F.M. Smits, A. Tangerman en B. Zwanenburg, Rec. Trav. Chim. 96, 141 (1977).
24. J. Strating, L. Thijs en B. Zwanenburg, Tetrahedron Letters 1966, 65.
25. B. Zwanenburg, L. Thijs en J. Strating, Rec. Trav. Chim. 86, 577 (1967).
26. B. Zwanenburg en W.A.J. Janssen, Synthesis 1973, 617.
27. T.G. Back, D.H.R. Barton, M.R. Britten-Kelly en F.S. Guziec, J.C.S. Chem. Comm. 1975, 539; A. Ohno, K. Nakamura, Y. Nakazima en S. Oka, Chem. Lett. 1975, 983.
28. B. Zwanenburg, A. Wagenaar, L. Thijs en J. Strating, J.C.S. Perkin I 1973, 73.
29. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, Rec. Trav. Chim. 95, 37 (1976).
30. R.J. Bushby en M.D. Pollard, Tetrahedron Letters 1977, 3671.
31. S.M. Loosmore en D.M. McKinnon, Phosphorus and Sulfur 1976, 185.
32. B. Zwanenburg, L. Thijs en J. Strating, Rec. Trav. Chim. 89, 687 (1970).
33. B. Zwanenburg, L. Thijs en J. Strating, Tetrahedron Letters 1969, 4461.
34. G. Diderrich en A. Haes, Chem. Ber. 109, 3432 (1976).
35. B. Zwanenburg, L. Thijs en J. Strating, Tetrahedron Letters 1967, 3453; E. Klingsberg, J. Amer. Chem. Soc.

- 86, 5290 (1964); W.M. Doane, B.S. Shasha, C.R. Russell en C.E. Rist, J. Org. Chem. 30, 3071 (1965); T.J. Adley, A.K.M. Anisuzzaman en L.N. Owen, J. Chem. Soc. C 1967, 807.
36. D.H.R. Barton, L.S.L. Choi, R.H. Hesse, M.M. Pechet en C. Vilshire, J.C.S. Chem. Comm. 1975, 557. R. Bognár, J. Bálint en M. Rákosi, Lieb. Ann. Chem. 1977, 1529.
37. E.U. Elam, F.H. Rash, J.T. Dougherty, V.W. Goodlett en K.C. Branncock, J. Org. Chem. 33, 2738 (1968).
38. E. Schaumann en U. Behrens, Ang. Chem. 89, 750 (1977).
39. E. Schaumann en W.L. Klein, Tetrahedron Letters 1977, 3457.
40. L. Carlsen, J. Org. Chem. 41, 2971 (1976).
41. B. Zwanenburg, L. Thijs en J. Strating, Tetrahedron Letters 1968, 2871.
42. B.F. Bonini, G. Maccagnani en G. Mazzanti, J.C.S. Chem. Comm. 1976, 431.
43. C.N. Skold en R.H. Schlessinger, Tetrahedron Letters 1970, 791.
44. M.P. Cava, M. Behforouz, G.E.M. Husbands en M. Shrinivasan, J. Amer. Chem. Soc. 95, 2561 (1973).
45. H.H. Wasserman en W. Strehlow, Tetrahedron Letters 1970, 795.
46. W.J.M. van Tilborg, Rec. Trav. Chim. 95, 140 (1976).
47. A.G. Schultz en R.H. Schlessinger, J.C.S. Chem. Comm. 1969, 1483; A.G. Schultz, C.D. de Boer en R.H. Schlessinger, J. Amer. Chem. Soc. 90, 5314 (1968).
48. T. Saito en S. Motoki, J. Org. Chem. 42, 3922 (1977).
49. S. Braverman en B. Sredni, Tetrahedron 30, 2379 (1974).
50. S. Kukolja en S.R. Lammert, Angew. Chem. 85, 40 (1973); G.A. Koppel en S. Kukolja, J.C.S. Chem. Comm. 1975, 57.
51. B. Zwanenburg, L. Thijs, J.B. Broens en J. Strating, Rec. Trav. Chim. 91, 443 (1972).
52. B.F. Bonini, G. Maccagnani, A. Wagenaar, L. Thijs en B. Zwanenburg, J.C.S. Perkin I 1972, 2490.

53. L. Thijs, A. Wagenaar, E.M.M. van Rens en B. Zwanenburg, *Tetrahedron Letters* 1973, 3589.
54. B.F. Bonini en G. Maccagnani, *Tetrahedron Letters* 1973, 3585; B.F. Bonini, A. Capelli, G. Maccagnani en G. Mazzanti, *Gazz. Chim. It.* 105, 827 (1975).
55. B. Zwanenburg en A. Wagenaar, *Tetrahedron Letters* 1973, 5009.
56. C.G. Venier en C.G. Gibbs, *Tetrahedron Letters* 1972, 2293.
57. L. Thijs, J. Strating en B. Zwanenburg, *Rec. Trav. Chim.* 91, 1345 (1972).
58. B.F. Bonini, G. Maccagnani, L. Thijs en B. Zwanenburg, *Tetrahedron Letters* 1973, 3569; B.F. Bonini, G. Maccagnani, G. Mazzanti, L. Thijs, G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, *J.C.S. Perkin I* 1978, 1218.
59. B.F. Bonini, G. Maccagnani en G. Mazzanti, *Gazz. Chim. It.* 107, 289 (1977).
60. B.F. Bonini, G. Maccagnani, G. Mazzanti, L. Thijs, H.P.M.M. Ambrosius en B. Zwanenburg, *J.C.S. Perkin I* 1977, 1468.
61. B.F. Bonini, G. Maccagnani, G. Mazzanti, P. Pedrini en B. Zwanenburg, *Gazz. Chim. It.* 107, 283 (1977).
62. L. Carlsen en A. Holm, *Acta Chem. Scand.* 10, 997 (1976).
63. A.G. Schultz en R.H. Schlessinger, *J.C.S. Chem. Comm.* 1970, 747 748.
64. C.G. Venier, C.G. Gibbs en P.T. Crane, *J. Org. Chem.* 39, 501 (1974).
65. E.J. Corey en T. Durst, *J. Amer. Chem. Soc.* 88, 5656 (1966).
66. C.Y. Meyers en G.J. McCollum, *Tetrahedron Letters* 1973, 289.
67. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, *Rec. Trav. Chim.* 95, 28 (1976).
68. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, *Rec. Trav. Chim.* 95, 195 (1976).
69. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, *Tetrahedron* 34, 1585 (1978).

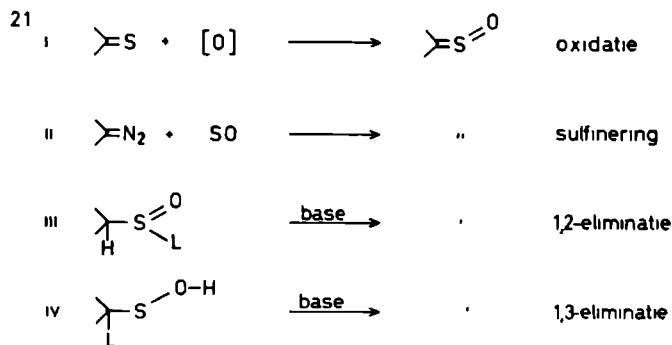
70. B. Zwanenburg en P. Kiełbasinski, Tetrahedron, publicatie in voorbereiding.
71. A. Holm en L. Carlsen, Tetrahedron Letters 1973, 3203; L. Carlsen, A. Holm, J.P. Snyder, E. Koch en B. Stiller, Tetrahedron 33, 2231 (1977).
72. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, Rec. Trav. Chim. 95, 202 (1976).
73. L. Carlsen en A. Holm, Acta Chem. Scand. B 30, 277 (1976).
74. B. Zwanenburg, C.G. Venier, P.A.T.W. Porskamp en M. van der Leij, Tetrahedron Letters 1978, 807.
75. M. van der Leij, P.A.T.W. Porskamp, B.H.M. Lammerink en B. Zwanenburg, Tetrahedron Letters 1978, 811.
76. M. van der Leij en B. Zwanenburg, Tetrahedron Letters 1978, 3383.

DE ALKYLIDENERING VAN ZWAVELDIOXIDE MET BEHULP VAN FOSFONIUM- YLIDEN¹

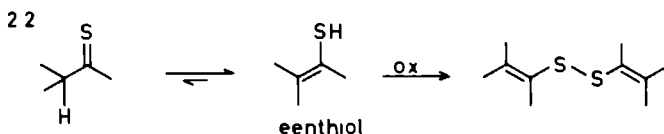
2.1. INLEIDING

Voor de synthese van sulfinen kunnen een aantal bereidingswijzen worden geformuleerd. De in hoofdstuk 1 beschreven syntheseroutes zijn als volgt in categorieën in te delen:

- i. de oxidatie van thiocarbonylverbindingen;
- ii. de direkte introductie van de =SO-functie in diaryl-diazomethanen (sulfinering);
- iii. een 1,2-eliminatiereactie van geschikte sulfinylverbindingen;
- iv. een 1,3-eliminatiereactie van α -gesubstitueerde sulfeenzuurderivaten. (zie schema 2.1)



Van deze methoden is de oxidatie verreweg de belangrijkste. Een beperking ervan is evenwel, dat doorgaans thiocarbonylverbindingen met aan het α -koolstofatoom een waterstofatoom door oxidatie niet in de korresponderende sulfinen kunnen worden omgezet. Deze thiocarbonylverbindingen ondergaan veelal een vrijwel volledige eentholisatie. Oxidatie levert dan divinyldisulfiden in plaats van sulfinen² (schema 2.2).

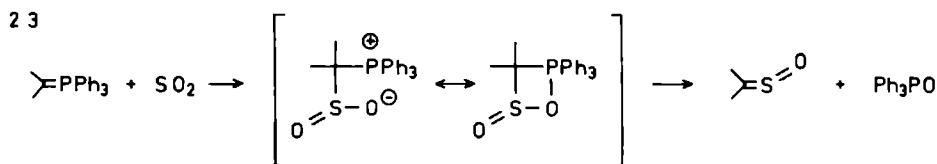


Voorts zijn thiocarbonylverbindingen niet altijd even gemakkelijk toegankelijk, zijn ze soms niet stabiel en verspreiden ze in meerdere gevallen een onwelriekende geur.

De direkte invoering van een =SO-functie, waarbij gebruik wordt gemaakt van het instabiele zwavelmonoxide, heeft zeer beperkte toepassingsmogelijkheden. Tot nu toe zijn alleen reacties met diaryldiazomethanen gelukt³ (zie § 1.1).

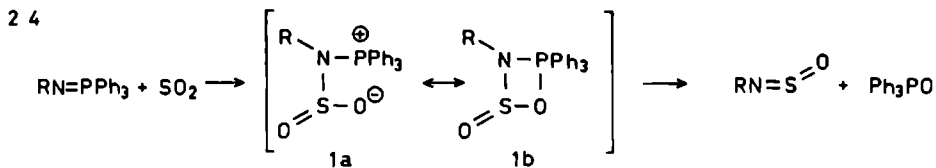
De 1,2-eliminatie, welke bijvoorbeeld met sulfinylchloriden ($L=Cl$) kan worden uitgevoerd, heeft als beperking dat de uitgangsstoffen, vereist voor de synthese van stabiele sulfinen, in het algemeen moeilijk toegankelijk zijn⁴. De 1,3-eliminatie tenslotte, kan slechts in speciale gevallen worden toegepast; een voorbeeld hiervan is de behandeling van α -chloorsulfeenzuurchloriden met base⁵.

Uit het bovenstaande blijkt, dat de synthetische toegankelijkheid van sulfinen duidelijk een aantal beperkingen vertoont. Om deze reden was het zoeken naar een nieuw concept voor de synthese van sulfinen gewenst. In dit hoofdstuk wordt aandacht geschonken aan de invoering van een =SO-functie door middel van een alkylidenering van zwavedioxide met behulp van fosfoniumylden. Het principe van deze synthetische benadering is aangegeven in schema 2.3.



Reeds in 1922 behandelde Staudinger⁶ difenylmethyleen-trifenylyfosforaan met zwavedioxide. Bij verhitting werd geen sulfine doch benzofenon, trifenylyfosfinoxide en zwavel geïsoleerd (voor een nader commentaar op deze reactie zie

§ 2.3.). De met sulfinen structureel verwante N-sulfinyl-aminen konden door Staudinger⁷ worden verkregen uit imino-fosforanen en zwaveldioxide volgens schema 2.4. Verondersteld



wordt, dat door additie van SO₂ aan het fosforaan het betaine 1 ontstaat, dat, evenals dit het geval is bij de Wittig-reaktie, trifenylfosfinoxide afsplitst, onder vorming van de sulfinylverbinding. Aan de reakties van fosfoniumyliden met zwaveldioxide werd in de literatuur verder geen aandacht besteed.

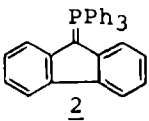
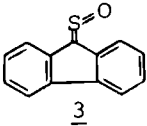
2.2. RESULTATEN

Als eerste ylide werd het fluorenylideen trifenylfosforaan 2 onderzocht, omdat het daaruit te verwachten sulfine een bekende en stabiele verbinding is. Wanneer SO₂ door een oplossing van dit stabiele ylide in dichloormethaan of chlo-roform werd geleid, werd geen reaktie waargenomen. Wer-d het ylide echter in dichloormethaan in aanwezigheid van een gro-te overmaat SO₂ in een gesloten reaktievat op 60°C verhit, de druk liep hierbij op tot 6 ato, dan werd na opwerken thiofluorenon S-oxide 3 in een opbrengst van 10% geïsoleerd. Een opbrengst van 20% werd verkregen indien tetrahydrofuran in plaats van dichloormethaan werd gebruikt als oplosmiddel. Het beste resultaat werd evenwel behaald met benzeen als oplosmiddel, namelijk 80% (zie tabel).

De yliden 4 en 5 werden *in situ* bereid door de overeen-komstige fosfoniumzouten, gesuspenderd in benzeen, bij een temperatuur van 0°C te behandelen met 1,2 equivalent *n*-BuLi. Na een uur roeren bij 20°C werd bij 0°C een overmaat SO₂ ingeleid. In het geval van ylide 5 werd een duidelijke kleur-

omslag van rood naar geel waargenomen. Het difenylsulfine 6 en het di-*p*-tolylsulfine 7 werden, na opwerken, in 50 respectievelijk 58% opbrengst geïsoleerd.

TABEL

Ylide	Sulfine	Opbrengst(%)
 <u>2</u>	 <u>3</u>	80
$\text{Ph}_2\text{C}=\text{PPh}_3$ <u>4</u>	$\text{Ph}_2\text{C}=\text{S}=\text{O}$ <u>6</u>	50
$(p\text{-Tol})_2\text{C}=\text{PPh}_3$ <u>5</u>	$(p\text{-Tol})_2\text{C}=\text{S}=\text{O}$ <u>7</u>	58
$\text{PhC}(\text{SPh})=\text{PPh}_3$ <u>8</u>	$\text{PhC}(\text{SPh})=\text{S}=\text{O}$ <u>9</u>	44 <i>E</i> 9 <i>Z</i>
$\text{PhCH}=\text{PPh}_3$ <u>10</u>	$\text{PhCH}=\text{S}=\text{O}$ <u>11</u>	-
$\text{Me}_2\text{C}=\text{PPh}_3$ <u>12</u>	$\text{Me}_2\text{C}=\text{S}=\text{O}$ <u>13</u>	-

Het fenyl(fenylthio)methyleen trifenylfosforaan 8 werd eveneens *in situ* bereid uit het overeenkomstige fosfoniumzout, echter hier door toevoeging van twee equivalenten *n*-BuLi bij 20°C. Na twee uur roeren werd een overmaat SO₂ ingeleid. Van het sulfine 9 werden beide geometrische isomeren geïsoleerd.

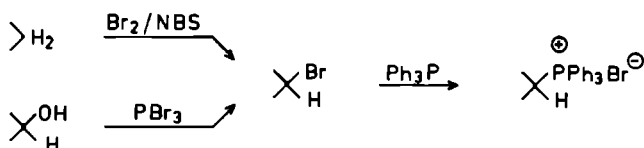
Het fenylmethyleen trifenylfosforaan 10 en het iso-

propylideen trifenyلفosforaan 12, beiden *in situ* bereid door toevoeging van 1,5 equivalent *n*-BuLi aan de fosfoniumzouten, leidden, na doorleiden van SO₂, niet tot de sulfinen 11 respectievelijk 13. Aangezien deze beide sulfinen thermisch instabiel zijn^{4,26}, bestaat de mogelijkheid dat deze sulfinen tijdens de pogingen tot isolatie ontleed zijn. Echter, er werd geen trifenyلفosfinoxide geïsoleerd; derhalve is het zeer onwaarschijnlijk dat vorming van de sulfinen heeft plaatsgevonden.

De gestabiliseerde ylide cyclopentadienylideen trifenyلفosforaan 14 en benzoylmethyleen trifenyلفosforaan 15 gaven in de reacties met SO₂ eveneens geen sulfinen. In beide gevallen werd een niet te identificeren pasta verkregen wanneer de reactie bij 60°C en 6 ato in benzeen werd uitgevoerd. Werd onder mildere omstandigheden gewerkt, namelijk bij atmosferische druk en kamertemperatuur, dan werden de uitgangsstoffen teruggewonnen.

De fosfoniumzouten die voor de bereiding van de hierboven genoemde ylide nodig waren, werden bereid volgens

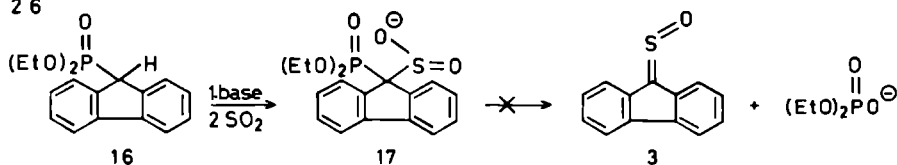
2 5



de methode weergegeven in schema 2.5.

De tot zover beschreven reacties zijn te beschouwen als analoga van de Wittig-reactie. Tevens werden een aantal experimenten uitgevoerd om een sulfine te bereiden uit een Wittig-Hornerreagens⁹ en SO₂ (zie schema 2.6). De behandeling

2 6



van diethyl fluorenylfosfonaat⁹ 16 met één equivalent $n\text{-BuLi}$, gevolgd door inleiden van SO_2 , leverde echter niet het thiofluorenon S-oxide 3 op. De uitgangsstof 16 werd, na opwerken, onveranderd teruggewonnen. Wel werd echter een duidelijke kleursverandering waargenomen wanneer SO_2 werd ingeleid, hetgeen erop kan wijzen, dat wel additie tot 17 is opgetreden. Noch verhoging van temperatuur, noch het gebruik van NaH als base¹⁰ leidde echter tot de afsplitsing van de fosforzuurrest uit 17. De vorming van de uitgangsstof 16 uit 17 kan gemakkelijk worden verklaard. Aanzuren geeft namelijk het overeenkomstige sulfinezuur, dat gemakkelijk SO_2 kan afsplitsen als gevolg van de aanwezigheid van de elektronenzuigende diethoxyfosfinoylgroep⁸.

2.3. DISKUSSIE

Uit de voorgaande resultaten blijkt dat een aantal fosfoniumyliden met SO_2 reageert tot sulfinen. Gezien de verwantschap van deze alkylidenering van SO_2 met de Wittig-reactie, zal in het kort worden ingegaan op het mechanisme van laatstgenoemde reactie.

De fosfoniumyliden kunnen worden verdeeld in gestabiliseerde en niet-gestabiliseerde yliden. Voor gestabiliseerde yliden geldt, dat vanwege het lage nucleofiel karakter van het ylide-koolstofatoom de eerste stap, de betainevorming, snelheidsbepalend is¹¹. Voor niet-gestabiliseerde yliden geldt daarentegen, dat de tweede stap, de afsplitsing van trifenylfosfinoxide, de snelheid van de reactie bepaalt¹¹. Deze afsplitsing vindt gemakkelijker plaats naarmate de reactie in polairder oplosmiddelen wordt uitgevoerd¹².

De resultaten met SO_2 als elektrofiel suggereren dat bij gebruik van gestabiliseerde yliden eveneens de eerste stap, de sulfobetainevorming, snelheidsbepalend is. Het oplosmiddeleffect, waargenomen bij het fluorenylideen trifenylfosforaan 2 is hiermee niet in tegenspraak (hogere opbrengst

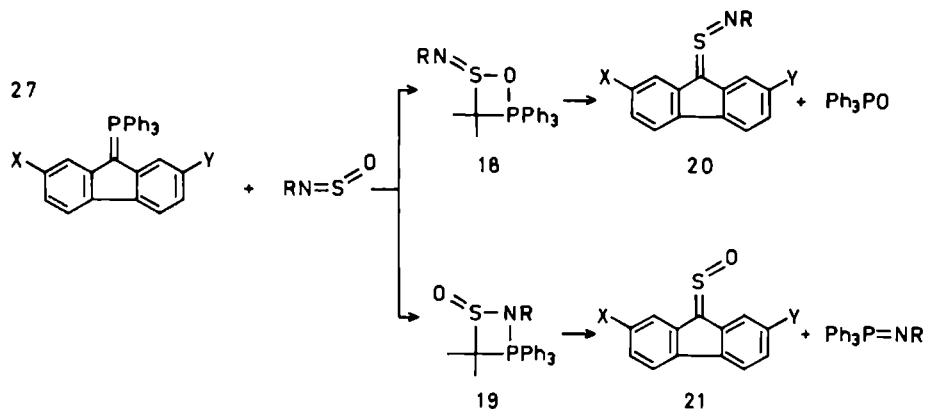
aan sulfine bij gebruik van apolairder oplosmiddel). Het feit, dat deze reactie bij hogere druk en temperatuur uitgevoerd moest worden, in vergelijking met de ylden 4, 5 en 8, klopt met deze veronderstelling. Immers, naarmate het ylide stabiel is, verloopt de reactie met SO_2 moeilijker. Met een snelheidsbepalende sulfobetainevorming is ook in overeenstemming het feit, dat de gestabiliseerde ylden cyclopentadienylieden trifenylfosforaan 14 en benzoyl trifenylfosforaan 15 bij atmosferische druk en kamertemperatuur geen reactie vertonen met SO_2 .

Voor de niet-gestabiliseerde ylden 10 en 12 mag, vanwege de analogie met de Wittig-reactie, worden verwacht dat de afsplitsing van trifenylfosfinoxide snelheidsbepalend is. De waarneming dat 10 en 12 wel met SO_2 reageren, maar geen trifenylfosfinoxide afsplitsen, ondersteunt deze veronderstelling. Om meer gefundeerde uitspraken over het mechanisme van de reactie van fosfoniumylden met SO_2 te kunnen doen, is het echter noodzakelijk deze reacties aan een meer gedetailleerd onderzoek te onderwerpen. Er dienen dan zowel snelheidsmetingen te worden uitgevoerd, als de substituenten rondom het fosforatoom te worden gevarieerd¹¹.

Staudinger⁶ isoleerde benzofenon en zwavel bij verhitting van difenylmethyleen trifenylfosforaan in aanwezigheid van SO_2 . De aanwezigheid van het difenylsulfine als intermediair lijkt hier, gezien de beschreven resultaten, zeer waarschijnlijk. Van sulfinen is namelijk bekend, dat zij bij verhitting overgaan in de korresponderende ketonen en zwavel¹³.

In de tijd dat de resultaten, beschreven in dit hoofdstuk werden verwerkt in een publikatie, werd door Saito en Motoki¹⁴ de vorming van sulfinen uit fosfoniumylden en sulfinylaminen gerapporteerd (schema 2.7). De additie van ylden aan deze substraten kan op twee verschillende manieren plaatsvinden, namelijk aan de $\text{S}=\text{O}$ -binding (vorming van

18) en aan de S=N-binding (vorming van 19). Verlies van



trifenylfosfinoxide uit het betaine 18 leidt tot het thion S-imide 20. Afsplitsing van N-iminofosforaan uit 19 geeft het sulfine 21. Het verloop van deze reactie wordt bepaald door de groep R in het sulfinylamine. Wanneer $\text{R} = p\text{-TolSO}_2$ wordt het thion S-imide 20 geïsoleerd, wanneer $\text{R} = p\text{-NO}_2\text{Ph}$ wordt het sulfine 21 gevonden.

De resultaten beschreven in dit hoofdstuk vormen de basis van een nieuwe sulfinesynthese. Door variatie van de substituenten aan het ylide-koolstofatoom alsook aan het fosforatoom dient evenwel de toepasbaarheid nader te worden uitgewerkt.

De elementair analyses werden uitgevoerd in de mikro-analytische afdeling van het Organisch Chemisch Laboratorium van de Universiteit van Nijmegen onder leiding van de heer J. Diersmann en in de mikroanalytische afdeling van de Chemische Laboratoria van de Rijksuniversiteit te Groningen onder leiding van de heer D. Hamminga. De massaspektra werden opgenomen met een Varian SM 1B massaspektrometer of een Finnigan 3100 GC/MS door de heer L.P.G.M. Weys. De IR spektra werden opgenomen met een Perkin Elmer 257 "Grating Spektrometer". De NMR spektra werden gemeten met een Varian T60, een EM360 en een EM390 spektrometer, waarbij tetramethylsilaan ($\delta = 0$) als interne standaard werd gebruikt. De smeltpunten werden bepaald met behulp van een Reichert smeltpuntsmikroskoop en zijn niet gecorrigeerd. Voor de scheiding met behulp van preparatieve dunnelaag chromatografie werd gebruik gemaakt van Kieselgel 60F254 (Merck) en Aluminiumoxid 150F254 (Merck).

2.4.1. Bereiding van fosfoniumhaliden en -yliden

Fluorenylideen trifenylfosforaan 2. Het 9-broomfluoreen werd bereid door bromering van fluoreen met broom onder invloed van een weinig dibenzoylperoxide volgens Wragg *et al.*¹⁵; smpt. $101-103^{\circ}\text{C}$, lit.¹⁵ 103°C .

Het yliden 2 werd bereid door het 9-broomfluoreen met trifenylfosfine te koken in benzeen en het gevormde zout vervolgens te behandelen met ammonia volgens Pinck en Hilbert¹⁶, smpt. $263-264^{\circ}\text{C}$ (na kristallisatie uit chloroform), lit.¹⁶ 253° , lit.¹⁷ 278° .

Difenylmethyl-trifenylfosfoniumbromide. Het broomdifenylmethaan werd verkregen door bromering van difenylmethaan met N-broomsuccinimide in tetrachloorkoolstof volgens Buu Hoi¹⁸; kpt. $193^{\circ}/26\text{ mm}$, lit.¹⁸ $182^{\circ}/20\text{ mm}$.

Het fosfoniumbromide werd bereid uit het broomdifenylnmethaan en trifenyلفosfine volgens Horner en Lingnau¹⁷, smpt. 274-276°C (na kristallisatie uit ethanol/ether), lit.¹⁷ 230°C. Dit fosfoniumzout werd gebruikt voor de *in situ* bereiding van het ylide 4 (zie 2.4.2.).

Di(p-tolyl)methyl-trifenyلفosfoniumbromide. Di(p-tolyl)-methanol werd verkregen als volgt: Aan een suspensie van 20 g (500 mmol) LiAlH₄ in 200 ml droge ether werd onder roeren en in een stikstofatmosfeer 42 g (200 mmol) p,p'-dimethylbenzofenon toegevoegd. Na een uur koken onder terugvloeiing werd de overmaat LiAlH₄ vernietigd door behandeling met achtereenvolgens 20 ml water, 20 ml 15%-ige NaOH-oplossing en 60 ml water. Uit de etherlaag werd het produkt verkregen, smpt. 72°C (na kristallisatie uit ethanol), lit.¹⁹ 72°C; opbrengst 55%.

Aan 12.8 g (60.0 mmol) di(p-tolyl)methanol, opgelost in 100 ml ether werd bij 0°C in 30 min 5.4 g (20.0 mmol) fosfortribromide toegevoegd. Na een nacht roeren bij 0°C werd het reaktiemengsel opgewerkt door uitgieten in een verzadigde NaHCO₃-oplossing en extractie met ether. Na drogen van de etherische oplossing op MgSO₄ en indampen, werd het aldus verkregen broom-di(p-tolyl)methaan, smpt. 45-46°C (lit.¹⁹ 48.5-49°C; opbrengst 80%), behandeld met trifenyلفosfine volgens Horner en Lingnau¹⁷. Opbrengst aan di(p-tolyl)methyl-trifenyلفosfoniumbromide 77%, smpt. 222°C. Analyse: C 73.4; H 5.8. Berekend voor C₃₃H₃₀BrP: C 73.74; H 5.63%. Dit zout werd gebruikt voor de *in situ* bereiding van het ylide 5 (zie 2.4.2.).

Fenyl(fenylthio)methyl-trifenyلفosfoniumbromide. Een oplossing van benzylfenylsulfide (10 g, 50 mmol), N-broomsuccinimide (9 g, 50 mmol) en een weinig dibenzoylperoxide in 125 ml droge tetrachloorkoolstof werd gedurende een uur bestraald met een wolfram-halogeenvlamp. Na affiltreren van succinimide werd het oplosmiddel afgedampt. Het aldus verkregen

broom(fenyl)(fenylthio)methaan werd behandeld met een equivalente hoeveelheid (13.1 g) trifenylfosfine in toluen (2 uur koken onder terugvloeiing). Het neergeslagen fosfoniumbromide werd gewassen met benzeen en ether en vervolgens gekristalliseerd uit ethanol-ether, smpt. 195-198°C. Analyse: C 68.1; H 4.9. Berekend voor C₃₁H₂₆SPBr: C 68.76; H 4.84%. Dit fosfoniumzout werd gebruikt voor de *in situ* bereiding van het ylide 8 (zie 2.4.2.).

Benzyl-trifenylfosfoniumbromide. Dit zout werd bereid uit benzylbromide en trifenylfosfine door equivalente hoeveelheden van beide verbindingen twee uur te koken onder terugvloeiing in toluen volgens Wittig en Schöllkopf²⁰, smpt. 283-286°C, opbrengst 95%. Dit zout werd gebruikt voor de *in situ* bereiding van het ylide 10 (zie 2.4.2.).

Isopropyl-trifenylfosfoniumbromide. Dit zout werd bereid uit isopropylbromide en trifenylfosfine volgens Fagerlund en Idler²¹, smpt. 235-237°C, lit.²¹ 235-238°C, opbrengst 56%. Dit fosfoniumbromide werd gebruikt voor de *in situ* bereiding van het ylide 12 (zie 2.4.2.).

Cyclopentadienylideen trifenylfosforaan 14. Dit ylide werd betrokken van Aldrich Chemical Company.

Benzoylmethyleen trifenylfosforaan 15. Dit fosforaan werd bereid uit fenacylbromide en trifenylfosfine, gevolgd door behandeling van het aldus verkregen fosfoniumbromide met een 10%-ige Na₂CO₃-oplossing volgens Ramirez en Derskowitz²², smpt. 181-182°C, lit.²² 179-180°C. De opbrengst van de laatste stap bedroeg 75%.

2.4.2. *Reakties van fosfoniumylden met SO₂ (bereiding van sulfinen)*

Thiofluorenon S-oxide 3. Aan een oplossing van fluorenylideen trifenylfosforaan 2 (2.2 g, 5.0 mmol) in 100 ml droge

benzeen werd bij -78° een overmaat vloeibare SO_2 toegevoegd. Het reaktiemengsel werd gedurende een half uur in een gesloten reaktievat op 60°C verhit. De druk liep hierbij op tot ca. 6 ato. Na afkoelen werd het mengsel uitgegoten in een verzadigde NH_4Cl -oplossing. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd op MgSO_4 en ingedampt. Het oranje-gele produkt werd gechromatografeerd over een silicagelkolom (benzeen als eluens). Er werd 0.85 g (80%) aan sulfine verkregen, smpt. $111-112^{\circ}\text{C}$ (Lit. 111°C). De spektrale gegevens van het sulfine stemden volledig overeen met die uit de literatuur²³.

Difenylsulfine 6. Aan een suspensie van 2.5 g (5.0 mmol) difenylmethyl-trifenylfosfoniumbromide in 50 ml droge benzeen werd bij 0°C , in een stikstofatmosfeer, 1.2 equiv. *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Na een uur roeren bij 20°C werd de donkerrode oplossing van het aldus verkregen ylide 4 afgekoeld tot 0°C en vervolgens werd een overmaat SO_2 ingeleid (gedurende 15 minuten). Na opwarmen werd het reaktiemengsel opgewerkt als beschreven voor de bereiding van sulfine 3. Het produkt werd gezuiverd over een silicagel kolom met chloroform als eluens, opbrengst 0.52 g (50%). De spektrale gegevens van het verkregen sulfine stemden overeen met die uit de literatuur²⁴.

Di(p-tolyl)sulfine 7. Op de wijze als beschreven voor de bereiding van sulfine 6 werd uit 2.7 g (5.0 mmol) di(p-tolyl)methyl-trifenylfosfoniumbromide het di(p-tolyl)sulfine 7 verkregen, opbrengst 0.70 g (58%), smpt. 90°C (lit. 91°C). De spektrale gegevens van het verkregen sulfine stemden volledig overeen met die uit de literatuur²⁴.

Opgemerkt dient te worden, dat de kleur van de ylide-oplossing omsloeg van donkerrood naar geel-groen toen SO_2 werd ingeleid.

Fenyl(fenylthio)sulfine 9. Aan een suspensie van 2.7 g

(5.0 mmol) fenyl(fenylthio)methyl-trifenylfosfoniumbromide in 40 ml benzeen werd in een stikstofatmosfeer bij 20°C 10 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Na twee uur roeren werd bij dezelfde temperatuur SO₂ doorgeleid gedurende 15 minuten. Na nog een uur roeren werd het produkt opgewerkt zoals beschreven voor de bereiding van sulfine 3 en gezuiverd over een silicagelkolom met chloroform als eluens. Verkregen werd 0.55 g (44%) van de *E*-isomeer en 0.11 g (9%) van de *Z*-isomeer. De spektrale gegevens van deze sulfinen stemden overeen met die uit de literatuur²⁵.

Poging tot de synthese van fenylsulfine 11. Aan een suspensie van 0.43 g (1.0 mmol) benzyl-trifenylfosfoniumbromide in 10 ml benzeen werd in een stikstofatmosfeer 1.5 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd bij 10°C. Na een kwartier roeren werd door de aldus verkregen rode oplossing een overmaat SO₂ geleid. Er ontstond een neerslag, dat, na affiltreren en identifikatie, nog fosfoniumzout bleek te bevatten. Mogelijkerwijs was ook sulfobetaine (v (P-O-S) 940 en 970 cm⁻¹) aanwezig. Echter zuivering met behulp van kristallisatie (ether-chloroform) of chromatografie bleek niet mogelijk. In het ruwe produkt bleek geen trifenylfosfinoxide aanwezig te zijn, zoals met behulp van chromatografie en I.R. spektroskopie werd vastgesteld. Na affiltreren van het neerslag werd de oplossing drooggedampt en het ruwe produkt behandeld met dinitrofenylhydrazine teneinde mogelijk gevormd sulfine af te vangen²⁶. Dit leidde niet tot de isolatie van het hydrazon van benzaldehyde.

Poging tot de synthese van dimethylsulfine 13. Het reactieverloop voor de bereiding van dit sulfine was hetzelfde als beschreven voor fenylsulfine met dit verschil, dat geen poging werd uitgevoerd het sulfine af te vangen met behulp van dinitrofenylhydrazine (v P-O-S 935 en 970 cm⁻¹, sulfo-
betaine).

Poging tot de synthese van cyclopentadieenthion S-oxide. De procedure voor de bereiding van dit sulfine uit ylide 14 was dezelfde als beschreven voor thiofluorenon S-oxide 3. Na opwerken werd een niet te identificeren pasta verkregen.

Poging tot de synthese van benzoïlsulfine. De procedure voor de bereiding van dit sulfine uit ylide 15 was dezelfde als beschreven voor thiofluorenon S-oxide 3. Na opwerken werd een niet te identificeren pasta verkregen.

Poging tot de synthese van thiofluorenon S-oxide (met behulp van Wittig-Hornerreagens). Aan een oplossing van 0.6 g (2.0 mmol) diethyl fluorenylfosfonaat 16 in 20 ml THF werd bij -78°C 2.2 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Vervolgens werd SO_2 door de rode oplossing geleid waarbij een kleurverandering van rood naar geel werd waargenomen. Na opwerken werd de uitgangsstof 16 kwantitatief teruggewonnen. Ook wanneer het carbanion met behulp van NaH werd bereid, werd na doorleiden van SO_2 slechts de uitgangsstof teruggevonden.

2.5. REFERENTIES

1. De inhoud van dit hoofdstuk werd reeds gepubliceerd:
B. Zwanenburg, C.G. Venier, P.A.T.W. Porskamp en M. van der Leij, Tetrahedron Letters 1978, 807.
2. R. Mayer, J. Morgenstern en J. Fabian, Angew. Chem. 76, 157 (1964); L. Carlsen en F. Duus, Synthesis 1977, 252.
3. B.F. Bonini, G. Maccagnani en G. Mazzanti, J.C.S. Chem. Comm. 1976, 431.
4. W.A. Sheppard en J. Diekmann, J. Amer. Chem. Soc. 96, 1891 (1964).
5. W.G. Phillips en K.W. Ratts, J. Org. Chem. 37, 3818 (1972); G.E. Veenstra, N.M. Bronold, J.F.M. Smits, A. Tangerman en B. Zwanenburg, Rec. Trav. Chim. 96, 141 (1977).
6. H. Staudinger, geciteerd in W.T.K. Braunholtz, J. Chem. Soc. 1922, 300; voetnoot blz. 303.

7. H. Staudinger en E. Hauser, *Helv. Chim. Acta* 4, 861 (1921).
8. Proefschrift G.E. Veenstra, Nijmegen, hoofdstuk 2.
9. W.S. Wadsworth en W.D. Emmons, *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 1733 (1961); L. Horner, H. Hoffmann en H.G. Wippel, *Chem. Ber.* 91, 61 (1958).
10. L. Horner, H. Hoffmann, H.G. Wippel en G. Klahre, *Chem. Ber.* 92, 2499 (1959); A.H. Davidson, P.K.G. Hodgson, D. Howells en S. Warren, *Chem. and Ind.* 1975, 455.
11. A.W. Johnson, *Ylid Chemistry*, Academic Press, New York, 1966, blz. 134 e.v.
12. H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, W.A. Benjamin Inc., 1972, blz. 682 e.v.
13. L. Carlsen, A. Holm, E. Koch en B. Stilkerieg, *Acta Chem. Scand.* 1977, 679.
14. T. Saito en S. Motoki, *J. Org. Chem.* 42, 3922 (1977).
15. A.H. Wragg, T.S. Stevens en D.M. Ostle, *J. Chem. Soc.* 1958, 4057.
16. L.A. Pinck en G.E. Hilbert, *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 723 (1947).
17. L. Horner en E. Lingnau, *Liebigs Ann. Chem.* 591, 135 (1955).
18. Ng. Ph. Buu Hoï, *Liebigs Ann. Chem.* 556, 1 (1944).
19. C.A. 52, 13686 h.
20. G. Wittig en U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* 87, 1318 (1954).
21. U.H.M. Fagerlund en D.R. Idler, *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 6473 (1957).
22. F. Ramirez en S. Derskowitz, *J. Org. Chem.* 22, 41 (1957).
23. J. Strating, L. Thijs en B. Zwanenburg, *Tetrahedron Letters* 1966, 65.
24. B. Zwanenburg, L. Thijs en J. Strating, *Rec. Trav. Chim.* 86, 577 (1967).
25. B. Zwanenburg, L. Thijs en J. Strating, *Tetrahedron Letters* 1968, 2871.
26. A. Majid Hamid en S. Trippet, *J. Chem. Soc. C* 1968, 1612.

DE ALKYLIDENERING VAN ZWAVELDIOXIDE MET BEHULP VAN α -SILYL-CARBANIONEN¹

3.1. INLEIDING

Gezien het gunstige verloop van de alkylidenering van SO_2 met behulp van fosfoniumyliden (hoofdstuk 2) is het zinvol andere alkylideneringsmethoden aan een onderzoek te onderwerpen. Een reactie, die als alternatief voor de Wittig-alkylidenering in de recente literatuur veel aandacht krijgt, is de zogenaamde Petersonreactie²⁻⁵. Een α -silylcarbanion, een species waarin de negatieve lading door silicium wordt gestabiliseerd door middel van $p\pi-d\pi$ -overlap³, geeft met een keton of aldehyde een intermediair carbanion 1a, dat onder milde omstandigheden een silanolaatrest verliest onder vorming van een alkeen (schema 3.1). Deze Petersonreactie werd benut voor de

31



Petersonreactie

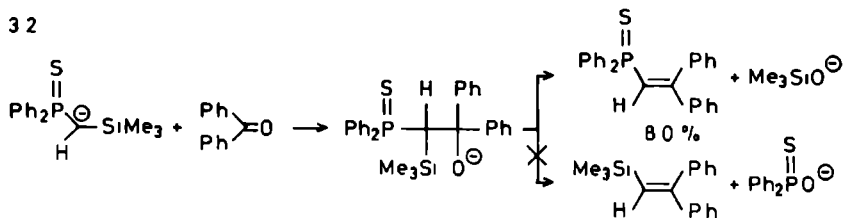
1a

synthese van alkenen²⁷, α,β -onverzadigde carbonzuren⁶, esters⁷, nitrillen⁸, iminen⁹, hydrazonen⁹, fosfinen² en fosforzure esters¹⁰; vinylsulfiden^{2,10,11}, -sulfoxiden¹² en -silanen¹³.

Deze alkylideneringsmethode bezit een aantal voordelen ten opzichte van de Wittig-reactie. Een α -silylcarbanion is doorgaans reaktiever dan het overeenkomstige fosfoniumylide, waardoor de reactie bij lagere temperatuur kan worden uitgevoerd en de kans op nevenreacties wordt verminderd. De afsplitsing van de silanolaatrest vindt plaats onder mildere omstandigheden dan die van het fosfinoxide, hetgeen wordt veroorzaakt door de hogere bindingsenergie van de

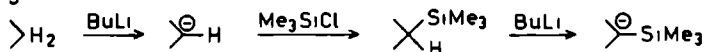
silicium-zuurstofbinding (111 kcal) in vergelijking met de fosfor-zuurstofbinding (91 kcal). Dit verschil in bindings-energie is door Peterson² op fraaie wijze benut in de reactie, die is weergegeven in schema 3.2 (preferentiele afsplitsing van de silanolaatrest).

3 2



De opwerkprocedure van de Petersonreactie is veelal eenvoudiger dan die van de Wittig-reactie. Het silanolaat dat wordt afgesplitst, lost op in water en kan op deze wijze eenvoudig van de produkten worden gescheiden. Het fosfin-oxide daarentegen moet chromatografisch worden verwijderd. Voorts is de synthese van de uitgangsstoffen voor de Petersonreactie aanzienlijk eenvoudiger. Zo kan een α -trimethylsilylcarbanion worden bereid uit een actieve methyleenverbinding door middel van een deprotonering, gevolgd door trimethylsilyltering en opnieuw een deprotonering van de aldus verkregen trimethylsilylverbinding⁵ (schema 3.3).

3 3

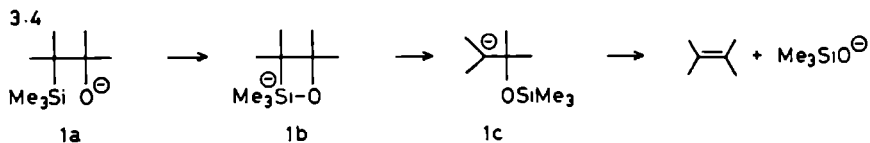


Aktivering van de CH_2 -groep is mogelijk door substituenten als fenyl-, cyaan- en estergroepen, terwijl ook Si-, P- en S-bevattende functies gebruikt kunnen worden.

In hoofdstuk 4 zal een andere bereidingswijze van deze α -silylcarbanionen worden besproken, namelijk de β -additie van nucleofiele reagentia aan vinylsilanen.

Over het mechanisme van de Petersonreactie kunnen een aantal opmerkingen worden gemaakt. Carey¹⁴ concludeerde op grond van CNDO-MO-berekeningen, dat de cyclische overgangstoestand 1b in schema 3.4 van minder belang is dan de over-

eenkomstige structuur in de Wittigreactie. Bij benadering



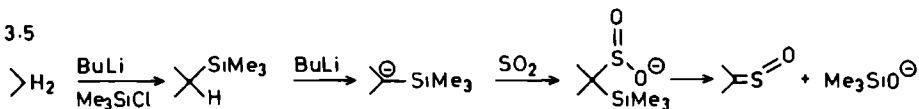
stelt deze structuur de overgangstoestand voor van de Petersonreactie. De verbreking van de koolstof-siliciumbinding respectievelijk koolstof-fosforbinding gaat vooraf aan de verbreking van de koolstof-zuurstofbinding en dit is meer uitgesproken het geval in de Petersonreactie dan in de Wittigreactie. Er is dus wellicht sprake van een silylshift van koolstof naar zuurstof (structuur 1c in schema 3.4), gevolgd door een uitstoting van de silanolaatrest onder vorming van het alkeen.

Voor dit verloop bestaat ook enige chemische evidentie. Wanneer aan het koolstofatoom waaraan zich de silylgroep bevindt, elektronzuigende substituenten zijn gebonden, zoals een fenyl-, methylthio-, fenylsulfinyl- of diethoxyfosfinoylgroep, dan verloopt de alkeenvorming onder aanzienlijk mildere omstandigheden. De zich ontwikkelende negatieve lading op het koolstofatoom, waaraan de silylgroep is gebonden, wordt dan beter gestabiliseerd¹⁴ (dit effect pleit voor de overgang van 1b naar 1c; zonder inkorporatie van structuur 1c zou dit substituenteffect moeilijk verklaarbaar zijn). Er dient echter opgemerkt te worden, dat over dit mechanisme met geen woord wordt gerept in twee recente overzichten, die (o.a.) handelen over de Petersonreactie^{4,5}. In beide artikelen wordt alleen structuur 1a weergegeven.

In het licht van de bovenstaande beschouwing over de Petersonreactie is het aantrekkelijk te onderzoeken of een alkylidenering van SO₂ met behulp van α-silylcarbanionen kan worden gerealiseerd. Op de wijze, zoals aangegeven in schema 3.5, kan dan een actieve methyleengroep worden omgezet in een sulfinefunctie. Dit proces wordt een sulfinering

genoemd.

3.5



3.2. RESULTATEN

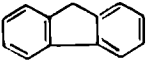
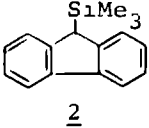
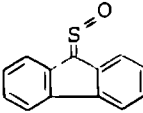
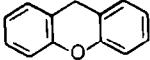
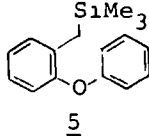
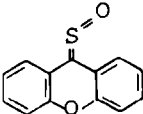

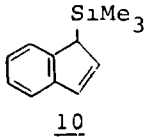
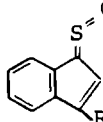
Als eerste substraat werd fluoreen gekozen, omdat het daaruit te verwachten sulfine stabiel en goed bekend is. Behandeling van een oplossing van fluoreen in tetrahydrofuran met 1.1 equivalent *n*-BuLi bij -78°C , gevolgd door toevoeging van 1.1 equivalent trimethylsilylchloride, eveneens bij -78°C , resulteerde in een hoge opbrengst aan 9-trimethylsilylfluoreen 2. Zonder deze verbinding te isoleren werd, na behandeling met 1.1 equivalent *n*-BuLi, de oplossing van het aldus gevormde α -silylcarbanion bij -78°C toegevoegd aan een oplossing van SO_2 in tetrahydrofuran. Na opwerken werd het thiofluorenon S-oxide 3 in goede opbrengst geïsoleerd (zie tabel I). Werd van de geïsoleerde en gezuiverde silylverbinding 2 uitgegaan, dan was de opbrengst aan sulfine 3 80%.

Indien de omgekeerde procedure werd gevolgd, namelijk inleiden van SO_2 door een oplossing van het anion van 2, dan werd naast het sulfine 3 een bijproduct geïsoleerd, dat kon worden gekarakteriseerd als fluorenylideen. Op de vorming van dit produkt zal in de discussie nader worden ingegaan. Bovenstaande resultaten geven aan, dat de keuze van de experimentele omstandigheden van groot belang is voor het slagen van deze synthese.

Uitgaande van xantheen werd, op dezelfde wijze als beschreven voor fluoreen, in goede opbrengst het sulfine 4 bereid. Wanneer uitgegaan werd van het geïsoleerde 10-trimethylsilylxantheen 5 dan was de opbrengst aan sulfine 80%. Het difenylsulfine 6 werd slechts in lage opbrengst ver-

kregen uit het difenylmethaan. Dit lage rendement werd vermoedelijk veroorzaakt door een onvolledige vorming van het trimethylsilyl(difenyl)methaan 7. Uit de literatuur¹⁵ blijkt dat de vorming van de silylverbinding 7 aanzienlijk meer tijd behoeft dan in het onderhavige experiment werd gebruikt.

Tabel I

Uitgangsstof	Silyl- verbinding	Op- brengst(%)	Sulfine	Op- brengst(%) *
	 <u>2</u>	87	 <u>3</u>	75
	 <u>5</u>	95	 <u>4</u>	75
Ph ₂ CH ₂	Ph ₂ CHSiMe ₃ <u>7</u>		Ph ₂ C=S=O <u>6</u>	9
PhCH ₂ CN	PhCH(SiMe ₃)CN <u>8</u>	48	PhC(CN)=S=O (Z+E) <u>9</u>	41**
	 <u>10</u>	63	 <u>11</u> : R = H <u>12</u> : R = Me ₃ Si (Z) <u>13</u> : R = Me (Z+E)	- 86 46

* Uitgaande van methyleenverbinding

** Uitgaande van geïsoleerde silylverbinding 8

De silylering van benzylcyanide bleek aanvankelijk moeizaam te verlopen. Tenslotte bleek lithium diisopropylamide (LDA) de meest geschikte base te zijn, terwijl het aldus gevormde carbanion aan trimethylsilylchloride moest worden toegevoegd, teneinde bis-silylering te voorkomen. Onlangs werd deze verbinding 8 door Simchen¹⁶ bereid uit benzylcyanide met behulp van trimethylsilyl trifluoromethaan-sulfonaat.

Behandeling van het geïsoleerde α -trimethylsilylbenzylcyanide 8 met 1.2 equivalent *n*-BuLi gevolgd door toevoeging van deze oplossing aan een tot -78°C gekoelde oplossing van SO_2 in THF, gaf na opwerken beide isomeren van het cyaan-gesubstitueerde sulfine 9. Wanneer echter SO_2 in de oplossing van het α -silylcarbanion werd geleid, werden naast sulfine als nevenprodukten beide isomeren van het 1,2-dicyano-1,2-difenyleetheen aangetroffen en tevens de episulfiden van deze alkenen. Op de vorming van deze produkten zal in de discussie worden ingegaan.

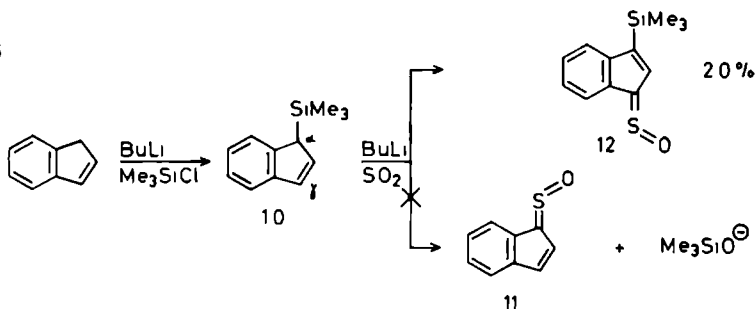
In dit verband dient te worden opgemerkt, dat de Petersonreactie van α -silylcyaanverbindingen met ketonen doorgaans een hoge opbrengst geeft aan α,β -onverzadigde nitrillen.⁸ Bij voorkeur wordt dan echter gebruik gemaakt van de fenyldimethylsilylgroep, omdat deze groep een grotere stabiliserende werking uitoefent op het naastliggende carbanion dan de trimethylsilylgroep. Wellicht zou de opbrengst aan sulfine 9 vergroot kunnen worden door gebruik te maken van deze PhMe_2Si -groep.

De omzetting van een allylische methyleengroep in een sulfinefunctie zal aanleiding geven tot de vorming van een α,β -onverzadigd sulfine. Een geschikt substraat om deze reactie te onderzoeken, bleek indeen te zijn.

De silylering van indeen tot 1-trimethylsilylindien 10 verliep probleemloos. Toevoeging van één equivalent *n*-BuLi aan 10 gevolgd door inleiden van SO_2 , leidde echter niet tot de isolatie van het indeenthion S-oxide 11, maar in lage opbrengst tot het silylgesubstitueerde sulfine 12!

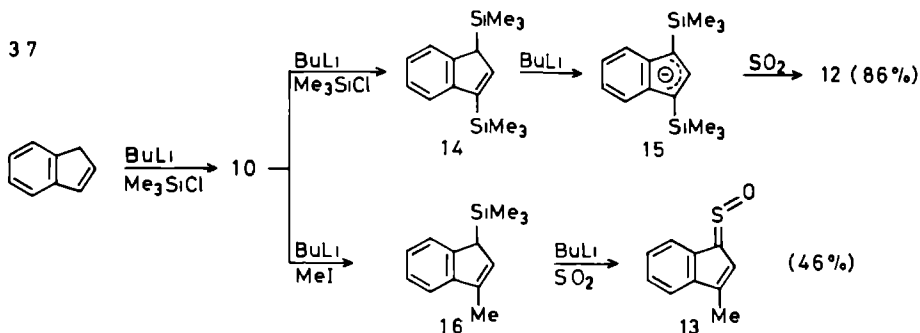
(schema 3.6). De verklaring voor de vorming van dit produkt

3 6



moet worden gezocht in het feit, dat SO_2 reageert op het γ - in plaats van op het α -koolstofatoom. Op het mechanisme van de vorming van **12** zal in de discussie nader worden ingegaan.

Om toch een sulfinesynthese met behulp van een α -silylcarbanion in dit systeem te kunnen realiseren werd het anion van **10** behandeld met trimethylsilylchloride, waardoor de bis-trimethylsilylverbinding **14** ontstond (schema 3.7). Behandeling van **14** met n -BuLi gaf een symmetrisch carbanion **15**, dat met SO_2 reageerde tot sulfine **12** in goede opbrengst. Van dit sulfine werd alleen de Z -isomeer verkregen.

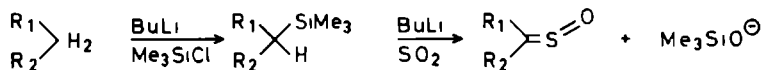


De reactie van SO_2 aan het γ -koolstofatoom in **10** kan worden tegengegaan door de invoering van een alkylsubstituent. Reactie van het anion van **10** met methyljodide gaf de γ -methylverbinding **16**, die na behandeling met n -BuLi en SO_2 beide isomeren van het sulfine **13** opleverde (schema 3.7).

Pogingen om cyclopentadien over te voeren in het korresponderende sulfine hadden geen succes. De silylering ervan is bekend in de literatuur³, echter behandeling van silylcyclopentadien met *n*-BuLi leidt tot een carbanion, waarin de negatieve lading is gedelocaliseerd over vijf koolstofatomen, zodat geen eenduidige reactie met SO₂ kan worden verwacht.

Vanwege de mogelijkheid van pπ-dπ-overlap zijn zwavel-, fosfor- en siliciumsubstituenten goed in staat een naastliggend carbanion te stabiliseren en derhalve ook de aciditeit van een C-H-binding te verhogen. Voorts is het bekend, dat zwavelsubstituenten aan het sulfinekoolstofatoom een gunstige invloed hebben op de stabiliteit van de sulfinen. Daarom werden een aantal zwavel-, fosfor- en silicium-bevatende substraten onderzocht (schema 3.8). Benzylfenylsulfide 17 gaf, nadat de reactie-omstandigheden waren aangepast, het fenyl(fenylthio)sulfine 18 (F+?) in goede opbrengst (tabel II

3 8



$R_1 = SPh, R_2 = Ph; R_1 = SO_2Ph, R_2 = Ph; R_1 = R_2 = SPh;$

$R_1 = R_2 = \begin{array}{c} \diagup \\ S \\ \diagdown \end{array}; R_1 = \begin{array}{c} \diagup \\ P \\ \diagdown \\ O \end{array} (OEt)_2, R_2 = Ph, SPh, SCH_3.$

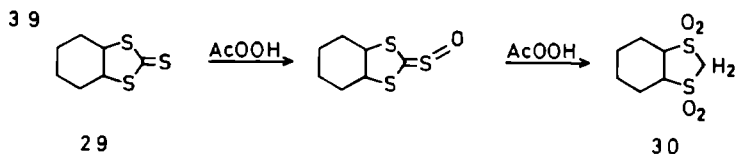
Het bleek essentieel te zijn de base, nadat deze bij -78°C was toegevoegd aan het benzylfenylsulfide 17 respectievelijk de trimethylsilylverbinding PhSCH(SiMe₃)Ph 19, enige tijd bij kamertemperatuur te laten inwerken om volledige vorming van de carbanionen te verzekeren. Uitgaande van de geïsoleerde silylverbinding 19 werd het sulfine 18 in 60% opbrengst verkregen.

De omzetting van benzylfenylsulfon 20 in het sulfine 21 (alleen de *E*-isomeer werd verkregen) verliep probleemloos. De zuivering van dit sulfine dient te geschieden door kristallisatie, aangezien bij chromatografie over een silicagel- of een aluminiumoxidekolom ontleding optreedt.

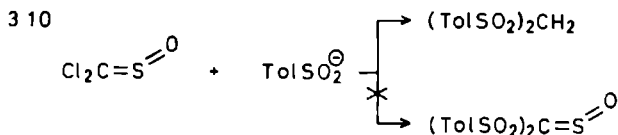
Bis(fenylthio)methaan 22 leverde het di(fenylthio)sulfine 23 op in goede opbrengst, nadat de omstandigheden zorgvuldig waren uitgezocht. De keuze van de reaktiekondities was van belang om de vorming van tetrakis(fenylthio)etheen te vermijden (zie discussie).

Voor de bereiding van het sulfine 25 uit het 1,3-di-thiaan 24 bleek het noodzakelijk te zijn de trimethylsilylverbinding 26 te isoleren. Het sulfine 25 is aanmerkelijk minder stabiel dan het verwante sulfine 23. Zuivering door middel van chromatografie en kristallisatie was wel mogelijk, echter het sulfine ontleedde vrij snel, ook bij lage temperatuur.


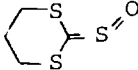
Pogingen om het bis(fenylsulfonyl)methaan 27 om te zetten in het korresponderende sulfine 28 leidden niet tot succes. Een sulfine van dit type is tot op heden niet bereid, hoewel meerdere pogingen daartoe in het werk zijn gesteld. Zo gaf oxidatie van het trithiocarbonaat 29 met een overmaat perazijnzuur geen bis-sulfonylsulfine doch het bis-sulfon 30 (schema 3.9)¹⁷ (voor een verklaring van dit reactieverloop zie proefschrift van Veenstra¹⁸). Een



nucleofiele vervanging van de halogeenatomen in dichloorsulfine door fenylsulfonylgroepen volgens schema 3.10 leidde evenmin tot een bis-sulfonylsulfine¹⁹. Er trad een reductie op van het sulfinekoolstofatoom tot een methyleenfunctie.

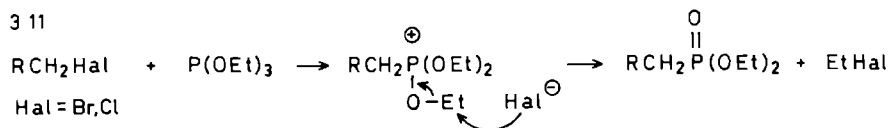


Tabel II

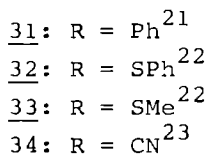
Uitgangsstof	Sulfine	Opbrengst (%)
PhSCH ₂ Ph <u>17</u>	PhSC(Ph)=S=O <i>Z+E</i> <u>18</u>	55
PhSO ₂ CH ₂ Ph <u>20</u>	PhSO ₂ C(Ph)=S=O <i>E</i> <u>21</u>	70
(PhS) ₂ CH ₂ <u>22</u>	(PhS) ₂ C=S=O <u>23</u>	80
 <u>24</u>	 <u>25</u>	80
(PhSO ₂) ₂ CH ₂ <u>27</u>	(PhSO ₂) ₂ C=S=O <u>28</u>	—
PhCH ₂ P(=O)(OEt) ₂ <u>31</u>	PhC{P(=O)(OEt) ₂ }=S=O <i>E</i> <u>37</u>	76
PhSCH ₂ P(=O)(OEt) ₂ <u>32</u>	PhSC{P(=O)(OEt) ₂ }=S=O <u>38</u>	41
MeSCH ₂ P(=O)(OEt) ₂ <u>33</u>	MeSC{P(=O)(OEt) ₂ }=S=O <u>39</u>	70*
PhSCH(SiMe ₃) ₂ <u>42</u>	PhSC(SiMe ₃)=S=O <u>43</u>	—
(Me ₃ Si) ₃ CH <u>44</u>	(Me ₃ Si) ₂ C=S=O <u>45</u>	90*

*bepaald met behulp van NMR.

Een aantal actieve methyleenverbindingen met als activerende groep een diethoxyfosfinoylfunctie konden eveneens worden omgezet in de overeenkomstige sulfinen. Deze esters zijn op eenvoudige wijze te bereiden uit haliden en triethylfosfiet (Arbusovreactie²⁰, zie schema 3.11).



Arbusovreactie



Uit di-joodmethaan en triethylfosfiet werd in ca. 10% opbrengst het tetraethyl methyleenbisfosfonaat $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{P(O)(OEt)}_2$ 35 verkregen²⁴. Diethyl fenylsulfonylmethylfosfonaat $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{P(O)(OEt)}_2$ 36 werd bereid door oxidatie van de fenylthioverbinding 32 met twee equivalenten *m*-CPBA.

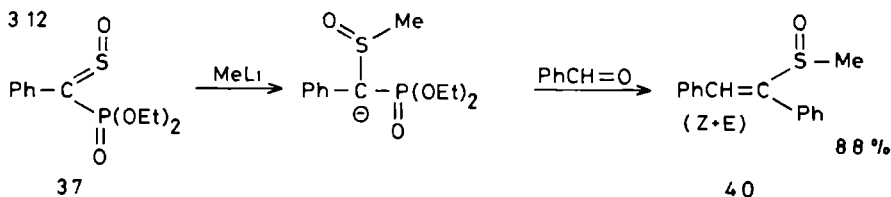
Het fosfonaat 31 gaf, volgens de procedure zoals beschreven voor fluoreen, het sulfine 37. De zuivering van dit sulfine ging gepaard met aanzienlijke verliezen. Voor reacties met dit sulfine (zie bijvoorbeeld schema 3.12) bleek evenwel een zuivering vooraf niet nodig. Op grond van de plaats van absorptie van de fenyl-orthoprotonen in het NMR-spektrum werd vastgesteld, dat alleen de *E*-isomeer was verkregen.

Op analoge wijze werden de fosfonaten 32 en 33 omgezet in de sulfinen 38 respectievelijk 39. (de geometrie kan uit het NMR-spektrum niet met zekerheid worden afgelezen). Het sulfine 38 kon goed door kristallisatie worden gezuiverd. Het sulfine 39 daarentegen kon noch door kristallisatie noch door chromatografie (silicagel, florisil) geheel zuiver worden verkregen.

Pogingen om de fosfonaten $\text{NCCH}_2\text{P(O)(OEt)}_2$ 34,

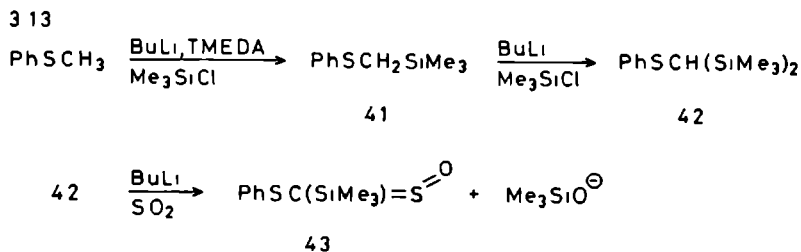
(EtO)₂P(O)CH₂P(O)(OEt)₂ 35 en PhSO₂CH₂P(O)(OEt)₂ 36 om te zetten in de korresponderende sulfinen zijn niet gelukt, vermoedelijk vanwege de geringe stabiliteit van deze eventueel gevormde sulfinen (vergelijk de instabiliteit van het bis-sulfonylsulfine 28).

Sulfinen die een diethoxyfosfinoylgroep bevatten, zijn interessant uit synthetisch oogpunt, zoals moge blijken uit de reactie die in schema 3.12 is weergegeven. Door een nucleofiele aanval van methyllithium op het sulfine-zwavelatoom ontstaat een α-fosfinoylcarbanion - dit is een Wittig-Hornerreagens - dat vervolgens met een keton of aldehyde kan reageren tot een alkeen, in dit geval tot een



α,β-onverzadigd sulfoxide²⁵. Met het sulfine 37 is in dit verband een oriënterend experiment uitgevoerd, waarbij het α,β-onverzadigd sulfoxide 40 (mengsel van Z- en E-isomeren) in 88% opbrengst werd verkregen.

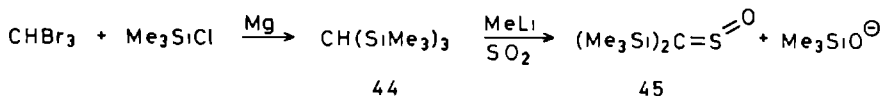
Sulfinen met een trimethylsilylgroep aan het sulfine-koolstofatoom kunnen in principe bereid worden uit gem-bis(trimethylsilyl) verbindingen. De gem-bis(trimethylsilyl)verbinding 42 werd bereid uit thioanisol volgens de methode van Seebach¹³ (schema 3.13). Behandeling van 42 met n-BuLi gevolgd door inleiden van SO₂ gaf vermoedelijk



sulfine 43 dat evenwel in dit milieu ontleedde. Dit ontledingsproces was waarneembaar aan een kleursverandering van de oplossing van oranje naar geel, direkt nadat het sulfine gevormd was. Ook met behulp van chromatografie was deze ontleding te volgen.

Voor de vorming van het bis(trimethylsilyl)sulfine 45 werd het benodigde tris(trimethylsilyl)methaan 44 bereid volgens schema 3.14²⁶. Het sulfine 45 dat als zodanig in goede opbrengst werd gevormd, kon niet volledig zuiver in handen worden verkregen (geen korrekte elementair analyse).

3 14



De verontreiniging was volgens dunnelaagchromatografie echter gering. Teneinde de afsplitsing van de silanolaatrest te bevorderen, werd thionylchloride²⁷ toegevoegd. De spektroskopische karakteristieken (IR ν (CSO) 1140, 1050 cm^{-1} , UV λ_{max} 265 nm) zijn in overeenstemming met de sulfinestructuur (vgl. di(*t*-butyl)sulfine²³).

3.3. DISKUSSIE

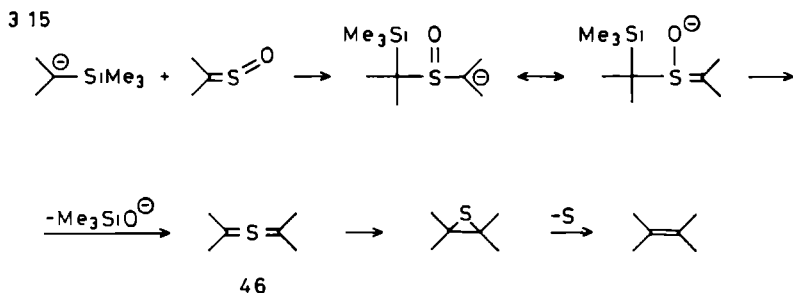
Uit de voorgaande resultaten blijkt, dat een groot aantal verbindingen die een actieve methyleengroep bevatten, om te zetten zijn in de overeenkomstige sulfinen. Dit proces wordt een sulfinering genoemd.

Deze sulfinering bestaat uit twee stappen, namelijk de silylering van de actieve methyleengroep en de omzetting van de silylverbinding in een sulfine; beide stappen bezitten hun beperkingen. In sommige gevallen verliep de silylering pas bij hogere temperatuur of moest TMEDA*

*TMEDA: dit is tetramethylethyleendiamine, het komplexeert met het lithiumkation, waardoor een aktivering van de base optreedt.

worden toegevoegd. Ook bleek het soms noodzakelijk, dat het gevormde carbanion aan trimethylsilylchloride werd toegevoegd, teneinde bis-silylering te voorkomen. In een aantal gevallen was het mogelijk de beide stappen direkt na elkaar uit te voeren en zo de aktieve methyleengroep in een één-potsreaktie in de sulfinefunctie om te zetten. In andere gevallen bleek het nodig te zijn de silylverbinding te isoleren.

In de tweede stap werd naast het gewenste sulfine de vorming van een tetragesubstitueerd alkeen en het episulfide hiervan waargenomen (namelijk bij fluoreen, benzylcyanide en di(fenylthio)methaan). De vorming van deze nevenprodukten kan worden verklaard op de wijze als in schema 3.15 staat weergegeven. In grote lijnen komt het reaktieverloop neer op een alkylidenering van de S=O-functie in het sulfine, waarbij in eerste aanleg een thiocarbonyl-ylide 46 ontstaat, dat via een episulfide een alkeen oplevert⁴². Voor dit

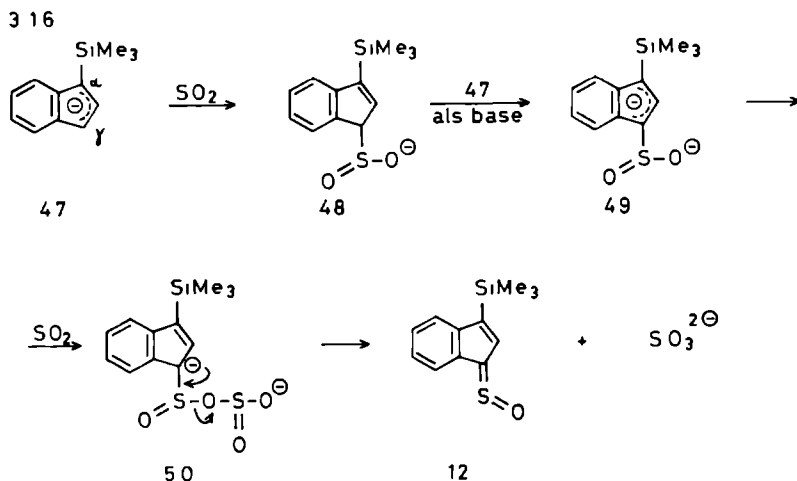


mechanisme bestaan een aantal experimentele aanwijzingen:

- i. Wordt het α -trimethylsilylcarbanion in de sulfinesynthese aan een oplossing van SO_2 in THF toegevoegd, dan neemt de opbrengst aan sulfine toe en wordt vrijwel geen alkeen gevonden. In dat geval bestaat er een grote SO_2 -concentratie in vergelijking met die van het silylcarbanion.
- ii. Wanneer het α -trimethylsilylcarbanion van fluoreen in reaktie wordt gebracht met thiofluorenon S-oxide, dan wordt in goede opbrengst het fluorenylideen gevormd.

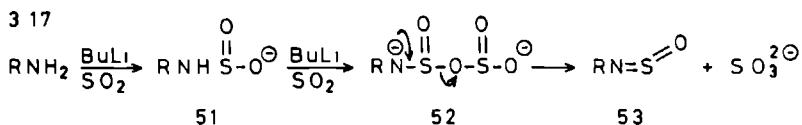
Vedesj en Mullins²⁹ beschreven een silicium-Pummerer-omlegging, die enige verwantschap vertoont met het in schema 3.15 aangegeven reaktieverloop.

De vorming van het 3-trimethylsilylindenthion S-oxide 12 uit het allylcarbanion 47, na doorleiden van SO_2 , verdient enige toelichting (schema's 3.6 en 3.16). Reactie met SO_2 op het α -koolstofatoom zou leiden tot het indeenthion S-oxide 11, dat echter niet geïsoleerd werd, vermoedelijk omdat het niet voldoende stabiel is. Reactie op het γ -koolstofatoom leidt tot het sulfinaat 48, dat nu door het allylcarbanion 47 kan worden gedeprotoneerd tot het sulfinaat 49. Vervolgens kan dit sulfinaat 49 reageren met SO_2 tot 50, dat onder verlies van lithiumsulfiet overgaat in sulfine 12 zoals in schema 3.16 is weergegeven.



Op dezelfde wijze als hier is beschreven, was Sakai³⁰ in staat primaire aminen om te zetten in de korresponderende sulfinylaminen. De toevoeging van één equivalent $n\text{-BuLi}$ aan het amine, gevolgd door inleiden van SO_2 , geeft het sulfinaat 51. Na opnieuw een deprotonering reageert het zo gevormde dianion met SO_2 tot het sulfinylamine 53 op de wijze als aangegeven in schema 3.17 (daarentegen wordt door

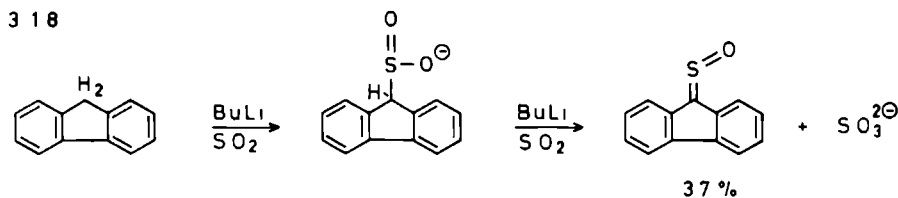
de Japanse auteurs verondersteld dat het dianion van 51 met SO_2 op het stikstofatoom reageert onder vorming van $\text{R-N}[(\text{S}(\text{O})\text{OLi})_2]$, dat door fragmentatie het sulfinylamine oplevert).



Indien toevoeging van het tweede equivalent $n\text{-BuLi}$ achterwege werd gelaten, werd toch, hoewel in geringe opbrengst, sulfinylamine 53 gevonden. Deze reactie stemt overeen met de in schema 3.16 weergegeven sulfinesynthese, waarbij eveneens gebruik werd gemaakt van één equivalent base.

Werd aan het sulfinaat 48 (schema 3.16), verkregen door toevoeging van één equivalent SO_2 aan het anion 47, één equivalent $n\text{-BuLi}$ toegevoegd en vervolgens een overmaat SO_2 ingeleid, dan steeg de opbrengst aan sulfine 12 met 13%. De deprotonering van 48 vindt dan niet plaats door het anion 47, maar door het toegevoegde $n\text{-BuLi}$.

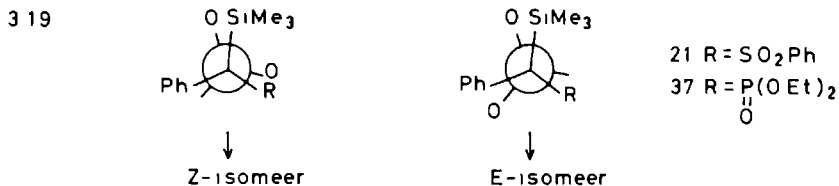
In feite is hier sprake van een nieuw sulfineringsproces. Met behulp van deze methode kon ook het fluoreen omgezet worden in het thiofluorenon S-oxide (schema 3.18). Deze omzetting vormt een ondersteuning voor het in schema



3.16 aangegeven mechanisme.

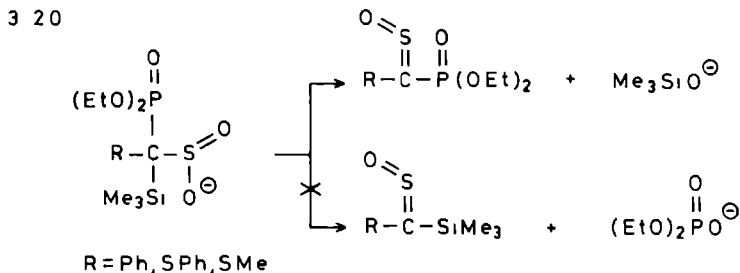
De alkylidenering van SO_2 met behulp van $\alpha\text{-silyl-carbanionen}$ bleek voor het sulfonylsulfine 21 en het fosfinoylsulfine 37 stereospecifiek te verlopen. Van beiden werd alleen de *E*-isomeer verkregen. Wanneer de Newmanpro-

jekties van de configuraties, waaruit Me_3SiO^- afsplitst, in ogenschouw worden genomen, is dit gemakkelijk in te zien. In schema 3.19 staan hiertoe beide structuren van het veronderstelde intermediaire sulfinaat weergegeven. Voor beide



sulfinen geldt, dat de omvang van de groep R aanzienlijk groter is dan die van de fenylgroep. Om die reden zal de konformatie *E* de voorkeur genieten boven *Z* en zal het *E*-sulfine het hoofdprodukt zijn.

De vorming van de fosfinoylgesubstitueerde sulfinen 37, 38 en 39 is in overeenstemming met het werk van Peterson². Zoals in schema 3.2 is weergegeven, blijkt de afsplitsing van de silanolaatrest beter te verlopen dan die van de fosforzurrest. Ook in de sulfinesynthese, weergegeven in schema 3.20, is dat het geval. Vermeld dient te



worden, dat Wittig-Hornerreagentia (α -fosfinoylcarbanionen) met SO_2 geen sulfinen opleveren, zoals in § 2.2 is weergegeven.

Opmerkelijk was de instabiliteit van de sulfinen 37, 38 en 39 tijdens de zuiveringsprocedure. Het verdient daarom overweging in plaats van de diethoxyfosfinoylgroep de difenylfosfinoylgroep te gebruiken³¹. De zuivering van dit type verbindingen is vaak aanzienlijk eenvoudiger (kristal-

lisatie), terwijl ook de opbrengsten in de Wittig-Korner-
reactie hoger zijn (zie bijvoorbeeld schema 3.12).

Samenvattend mag worden gesteld, dat de sulfinering
van actieve methyleenverbindingen via de reactie van
 α -silylcarbanionen met SO_2 een aantrekkelijke methode is
voor de synthese van een grote verscheidenheid aan sulfinen.

3.4. EXPERIMENTEEL GEDEELTE

De algemene opmerkingen vermeld in § 2.4. gelden ook voor de hierna genoemde experimenten. Het gebruikte tetrahydrofuraan (THF) werd twee maal gedestilleerd van CaH_2 . Het trimethylsilylchloride (Me_3SiCl) en het tetramethylethyleendiamine (TMEDA) werden voor gebruik gedestilleerd. Alle carbanionreacties werden in een droge stikstofatmosfeer uitgevoerd.

3.4.1. *Synthese van silylverbindingen en fosfonaten*

9-trimethylsilylfluoreen 2. Aan een oplossing van 1.7 g (10.0 mmol) fluoreen in 50 ml THF werd bij 0°C 10 mmol $n\text{-BuLi}$ in hexaan toegevoegd. Na 15 min. roeren werd een overmaat Me_3SiCl toegedruppeld (2.8 g, 26.0 mmol). Na opwarmen tot kamertemperatuur werd het reaktiemengsel twee uur geroerd en uitgegoten in een verzadigde NH_4Cl -oplossing. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd op MgSO_4 en ingedampt. Het ruwe produkt werd gekristalliseerd uit een mengsel van chloroform/ether/pentaaan, opbrengst 2.07 g (87%), smpt. $97.5\text{--}99^\circ\text{C}$ (lit.³² $97.5\text{--}99.5^\circ\text{C}$).

10-trimethylsilylxantheen 5. Deze verbinding werd op dezelfde wijze bereid als beschreven voor het 9-trimethylsilylfluoreen, smpt. $116\text{--}118^\circ\text{C}$, opbrengst 95%. I.R. ν (SiMe_3) $850, 1245\text{ cm}^{-1}$. NMR (CDCl_3): δ 0.10 (s, 9H, SiMe_3), δ 3.41 (s, 1H, C-H), δ 6.90-7.31 (m, 8H, aromatische protonen) ppm. Analyse: C 75.2; H 7.1. Berekend voor $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{OSi}$: C 75.54; H 7.13%.

Trimethyl(fenyl-cyanomethyl)silaan 8. Aan een oplossing van 0.2 mol $n\text{-BuLi}$ (in hexaan) in 400 ml THF werd bij 0°C 28 ml (0.2 mol) diisopropylamine toegevoegd. Na een half uur roeren werd 23.5 g (0.2 mol) benzylcyanide toegevoegd en vervolgens werd nog 18 uur bij kamertemperatuur geroerd. Deze

oplossing werd bij 0°C overgeperst in een oplossing van 25.0 g (0.22 mol) trimethylsilylchloride in 200 ml THF. Dit mengsel werd gedurende 24 uur geroerd bij kamertemperatuur en vervolgens uitgegoten in een verzadigde NH_4Cl -oplossing. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd (MgSO_4) en ingedampt. Het ruwe produkt werd gedestilleerd, kpt. hoofdfractie 74-76°/0.02 mm (lit.¹⁶ 88°/0.1 mm); opbrengst 48%.

1-trimethylsilylindaan 10. Deze verbinding werd op dezelfde wijze bereid als beschreven voor het 9-trimethylsilylfluoreen, opbrengst 63%, kpt. 58°/1.2 mm (lit.³³ 87°/4 mm).

Trimethyl(fenyl(fenylthio)methyl)silaan 19. Aan een oplossing van 10.0 g (50.0 mmol) benzylfenylsulfide 17 in 75 ml THF werd bij -78°C 52 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Na opwarmen tot kamertemperatuur werd de oplossing een half uur geroerd. Vervolgens werd afgekoeld tot -78°C en 6.0 g (55.0 mmol) Me_3SiCl toegevoegd. Het reaktiemengsel werd opgewarmd tot kamertemperatuur, een half uur geroerd en daarna uitgegoten in een verzadigde NH_4Cl -oplossing. De THF-laag werd afgescheiden, gedroogd (MgSO_4) en ingedampt. Het ruwe silaan 19 werd niet verder gezuiverd. IR ν (SiMe_3) 840, 1245 en 1260 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.31 (s, 9H, SiMe_3), δ 3.91 (s, 1H, CH), δ 6.90-7.61 (m, 10H, aromatische protonen) ppm.

2-trimethylsilyl-1,3-dithiaan 26. Deze verbinding werd bereid uit 1,3-dithiaan volgens Seebach, Kolb en Grobel³⁴, kpt. 75-76°/1.8 mm (lit.³⁴ 75-77°/2 mm).

Fenylthio-bis(trimethylsilyl)methaan 42. Deze verbinding werd bereid uit thioanisol volgens Gröbel en Seebach¹³, kpt. monosilylverbinding 41 120°/20-22 mm (lit.¹³ 83°/3 mm); kpt. bissilylverbinding 42 133°/6 mm (lit.¹³ 88°/0.16 mm).

Tris(trimethylsilyl)methaan 44. Deze verbinding werd bereid

uit bromoform, trimethylsilylchloride en magnesium volgens Merker en Scott²⁶, kpt. $85-90^{\circ}/20$ mm (lit.²⁶ $101^{\circ}/20$ mm).

Diethyl benzylfosfonaat 31. Deze verbinding werd bereid uit benzylbromide en triethylfosfiet volgens Kagan, Birkenmeyer en Strube²¹, kpt. $138^{\circ}/4.5$ mm (lit.²¹ $160-164^{\circ}/15$ mm).

Diethyl fenylthiomethylfosfonaat 32. Deze verbinding werd bereid uit chloormethyl(fenyl)sulfide en triethylfosfiet volgens Mikolajczyk en Zatorski²², kpt. $140-142^{\circ}/1$ mm (lit.²² $120-122^{\circ}/0.2$ mm).

Het chloormethyl(fenyl)sulfide werd verkregen door chlorering van thioanisol met behulp van sulfurylchloride volgens Bordwell en Pitt³⁵, kpt. $116^{\circ}/22$ mm (lit.³⁵ $125^{\circ}/18$ mm).

Diethyl methylthiomethylfosfonaat 33. Deze verbinding werd bereid uit chloormethyl(methyl)sulfide en triethylfosfiet volgens Mikolajczyk en Zatorski²², kpt. $73-78^{\circ}/0.5$ mm (lit.²² $67^{\circ}/0.01$ mm).

Diethyl cyanomethylfosfonaat 34. Deze verbinding werd bereid uit chlooracetonitril en triethylfosfiet volgens de literatuur²³, kpt. $96^{\circ}/0.3$ mm (lit.²³ $126-127^{\circ}/2$ mm).

Tetraethyl methyleenbisfosfonaat 35. Deze verbinding werd bereid uit di-joodmethaan en triethylfosfiet volgens Kosolapoff²⁴, kpt. hoofdfractie $122^{\circ}/0.3$ mm (lit.²⁴ $135-137^{\circ}/0.4$ mm).

Diethyl fenylsulfonylmethylfosfonaat 36. Aan een oplossing van 2.6 g (10 mmol) diethyl fenylthiomethylfosfonaat 32 in 90 ml dichloormethaan werd bij 0°C 4.2 g (21.0 mmol) *m*-chloorperbenzoëzuur toegevoegd. Na een nacht roeren bij kamertemperatuur werd het *m*-chloorbenzoëzuur afgefiltreerd en de oplossing uitgegoten in een Na_2CO_3 -oplossing. De or-

ganische laag werd afgescheiden, gedroogd (MgSO_4) en ingedampt. Het ruwe produkt werd gezuiverd over een silicagelkolom met ether/aceton 70/30 als eluens, opbrengst 2.4 g (82%), olie. IR: ν (SO_2) 1150, 1318; ν (P=O) 1250; ν (P-O) 1020 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.30 (t, 6H, OCH_2CH_3 , J 7.5 Hz); δ 3.73 (d, 2H, CH_2 , J_{PH} 16.5 Hz); δ 4.13 (quintet, 4H, OCH_2CH_3) δ 7.43-8.05 (m, 5H, aromatische protonen) ppm. Analyse: C 45.6; H 6.3; S 10.4; P 10.1. Berekend voor $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{SP}$: C 45.18; H 5.86; S 10.97; P 10.60%.

3.4.2. *Synthese van sulfinen*

Thiofluorenon S-oxide 3. Aan een oplossing van 1.7 g (10.0 mmol) fluoreen in 50 ml THF werd bij -78°C 10 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Na opwarmen tot kamertemperatuur en een half uur roeren werd afgekoeld tot -78°C en vervolgens 1.1 g (10.0 mmol) trimethylsilylchloride toegedruppeld. Daarna werd opgewarmd tot kamertemperatuur, een half uur geroerd en weer afgekoeld tot -78°C , waarna 10 mmol *n*-BuLi in hexaan werd toegevoegd. Na opwarmen tot kamertemperatuur werd een half uur geroerd en opnieuw afgekoeld tot -78°C , waarna de aldus verkregen oplossing van het α -silylcarbanion werd overgeperst in een tot -78°C afgekoelde oplossing van SO_2 in THF. Tijdens het opwarmen tot kamertemperatuur werd de oplossing geel-rood gekleurd.

Het reaktiemengsel werd vervolgens uitgegoten in een verzadigde NH_4Cl -oplossing. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd (MgSO_4) en ingedampt. Het ruwe produkt werd gezuiverd over een silicagelkolom met benzeen als eluens en vervolgens gekristalliseerd uit een mengsel van chloroform/ether/pentaaan, opbrengst 75%, smpt. $111-112^\circ\text{C}$ (lit.³⁶ 111°). De spektroskopische gegevens stemden volledig overeen met die uit de literatuur³⁶. Werdt uitgegaan van geïsoleerd 9-trimethylsilylfluoreen, dan was de opbrengst aan sulfine 80%. Indien SO_2 in de oplossing van het α -silylcarbanion werd geleid, werden wisselende hoeveelheden

fluorenylideen geïsoleerd. Dit produkt kon met behulp van chromatografie over silicagel worden gezuiverd.

Xanthion S-oxide 4. De bereiding van dit sulfine vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor het thiofluorenon S-oxide 3, opbrengst 75%, smpt. 137-141°C. De spektroskopische gegevens stemden volledig overeen met die in de literatuur³⁶. Werd uitgegaan van geïsoleerd 10-trimethylsilylxantheen 5 dan was de opbrengst aan sulfine 4 80%.

Difenylsulfine 6. Aan een oplossing van 1.7 g (10.0 mmol) difenylmethaan in 50 ml THF werd bij -78°C 10 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. De oplossing werd vervolgens twee uur gekookt onder terugvloeiing. Daarna werd afgekoeld tot -78°C en 1.1 g (10.0 mmol) trimethylsilylchloride toege-druppeld. De oplossing werd na opwarmen een half uur ge-roerd bij kamertemperatuur en weer afgekoeld tot -78°C. Na toevoegen van 10 mmol *n*-BuLi in hexaan werd, na opwarmen, opnieuw een half uur geroerd bij kamertemperatuur. Vervol-gens werd weer afgekoeld tot -78°C en een overmaat SO₂ door de oplossing geleid. Het groene reaktiemengsel werd, na op kamertemperatuur gekomen te zijn, uitgegoten in een verza-digde NH₄Cl-oplossing. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd (MgSO₄) en ingedampt. Het sulfine 6 werd gezuiverd over een silicagelkolom met benzeen als loopmiddel, opbrengst 200 mg (9%), olie. De spektroskopische gegevens stemden vol-ledig overeen met die in de literatuur³⁷.

Fenylcyanosulfine 9. Aan een oplossing van 0.95 g (5.0 mmol) trimethyl(fenyl-cyanomethyl)silaan 8 in 75 ml THF werd bij -78°C 5 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Vervolgens werd na opwarmen tot kamertemperatuur drie uur geroerd en weer af-gekoeld tot -78°C. Deze oplossing werd overgeperst in een tot -78°C afgekoelde oplossing van zwaveldioxide in THF. Na opwarmen tot kamertemperatuur werd de oplossing uitge-goten in een verzadigde NH₄Cl-oplossing. De organische laag

werd afgescheiden, gedroogd (MgSO_4) en ingedampt. De olie werd gekristalliseerd uit een mengsel van tetra/hexaan 3/10, opbrengst 41%, smpt. $69.5-70^\circ\text{C}$. De spektroskopische gegevens stemden volledig overeen met die in de literatuur³⁸. Indien SO_2 in de oplossing van het α -silylcarbanion werd geleid, konden de gevormde isomeren van 1,2-dicyano-1,2-difenyleetheen en de overeenkomstige episulfiden worden gedetecteerd met behulp van NMR (alleen aromatische protonen) en GC/MS (m/e 230 (M^+) resp. 262 (M^+)).

3-Trimethylsilylindenthion S-oxide 12 (vlgs. Schema 3.16).

Aan een oplossing van 1.16 g (10.0 mmol) indeen in 50 ml THF werd bij -78°C 10.0 mmol $n\text{-BuLi}$ in hexaan toegevoegd. Vervolgens werd na 20 min roeren 1.27 ml (10.0 mmol) Me_3SiCl toegevoegd, waarna opnieuw 20 min werd geroerd. Daarna werd bij -78°C 10.0 mmol $n\text{-BuLi}$ in hexaan toegevoegd, na 15 min gevolgd door inleiden van een overmaat SO_2 . Het reaktiemengsel werd opgewarmd tot kamertemperatuur en uitgegoten in een verzadigde NH_4Cl -oplossing. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd op MgSO_4 en ingedampt. Het sulfine 12 werd gezuiverd over een silicagelkolom met benzeen als eluens, opbrengst 0.47 g (20%), olie. IR: ν (CSO) 1035, 1085 en 1135, ν (SiMe_3) 845 en 1245 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.31 (s, 9H, SiMe_3), δ 6.61 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), δ 7.10-7.30 (m, 3H, aromatische protonen), δ 8.21-8.50 (m, 1H, aromatisch proton) ppm. MS: m/e 234 (M^+).

Aan een oplossing van 0.94 g (5.0 mmol) 1-trimethylsilylindeen 10 in 50 ml THF werd bij -78°C 5.0 mmol $n\text{-BuLi}$ in hexaan toegevoegd. Na 15 min roeren werd zo lang SO_2 door de oplossing geleid tot een kleuromslag van oranje naar geel werd waargenomen. Na opwarmen tot kamertemperatuur werd 15 min geroerd en afgekoeld tot -78°C . Bij deze temperatuur werd 5.0 mmol $n\text{-BuLi}$ in hexaan toegevoegd, na 15 min gevolgd door inleiden van een overmaat SO_2 . Opwerken en zuiveren van het aldus verkregen sulfine 12 geschiedde op dezelfde wijze

als hierboven beschreven, opbrengst 0.37 g (33%).

3-Trimethylsilylindeenthion S-oxide 12 (vlgs Schema 3.7).

Aan een oplossing van 1.16 g (10.0 mmol) indeen in 50 ml THF werd bij -78°C 10.0 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Vervolgens werd opgewarmd tot kamertemperatuur, 15 min geroerd en afgekoeld tot -78°C . Bij deze temperatuur werd 1.27 ml (10.0 mmol) Me_3SiCl toegevoegd waarna werd opgewarmd tot kamertemperatuur en 20 min werd geroerd. Deze procedure werd nogmaals herhaald. Aan de aldus verkregen bistrimethylsilylverbinding 14 werd bij -78°C 10.0 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd na 15 min gevolgd door inleiden van een overmaat SO_2 . Na opwarmen tot kamertemperatuur werd het reaktiemengsel uitgegoten in een verzadigde NH_4Cl -oplossing en de organische laag afgescheiden, gedroogd op MgSO_4 en ingedampt. Het sulfine 12 werd gekristalliseerd uit een mengsel van ether-pentaan, opbrengst 2.03 g (86%), smpt. *Z*-isomeer $55-57^{\circ}\text{C}$. Alleen de *Z*-isomeer werd verkregen. De spektroskopische gegevens van sulfine 12 waren in overeenstemming met de structuur. Analyse: C 61.5, 61.6; H 6.2, 6.1; S 13.4, 13.5. Berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{SSiO}$: C 61.49; H 6.02; S 13.68%.

3-Methylindeenthion S-oxide 13. Aan een oplossing van 1.16 g (10.0 mmol) indeen in 50 ml THF werd bij -78°C 10.0 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Na opwarmen tot kamertemperatuur werd 15 min geroerd waarna werd afgekoeld tot -78°C en 1.27 ml (10.0 mmol) Me_3SiCl toegevoegd. Vervolgens werd opgewarmd tot kamertemperatuur, 10 min geroerd en weer afgekoeld tot -78°C . Bij deze temperatuur werd 10.0 mmol *n*-BuLi toegevoegd en daarna werd opnieuw opgewarmd tot kamertemperatuur. Na afkoelen tot -78°C werd 1.42 g (10.0 mmol) methyljodide toegevoegd en opgewarmd tot kamertemperatuur. Vervolgens werd na 10 min roeren afgekoeld tot -78°C en 10.0 mmol *n*-BuLi toegevoegd. Daarna werd door de aldus verkregen oplossing van het silylcarbanion een overmaat SO_2 geleid. Na opwarmen tot kamertemperatuur werd een verzadigde

NH_4Cl -oplossing toegevoegd en de organische laag afgescheiden, gedroogd op MgSO_4 en ingedampt. Het sulfine 13 werd gezuiverd met behulp van chromatografie over een silicagelkolom met chloroform als eluens, opbrengst 0.8 g (46%), olie. IR: ν (CSO) 1070, 1087, 1130 en 1141 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 2.01-2.21 (m, 3H, CH_3), δ 6.00-6.10 (m, 0.5H, $\text{C}=\text{CH}$), *Z*-isomeer; δ 6.71-6.81 (m, 0.5H, $\text{C}=\text{CH}$), *E*-isomeer; δ 6.91-7.40 (m, 3.5H, aromatische protonen), δ 8.21-8.41 (m, 0.5H, aromatisch proton) ppm. MS: m/e 176 (M^+).

Fenyl(fenylthio)sulfine 18. De bereiding van dit sulfine vond op dezelfde plaats als beschreven voor thiofluorenon S-oxide. Het sulfine werd gezuiverd over een silicagelkolom met chloroform als eluens, opbrengst 55%. Werdd uitgegaan van geïsoleerd trimethyl{fenyl(fenylthio)methyl}silaan 19 dan was de opbrengst aan de *Z*-isomeer 24%, aan de *E*-isomeer 36%, totaalopbrengst 60%. De spektroskopische gegevens van deze sulfinen stemden volledig overeen met die uit de literatuur³⁹.

Fenyl(fenylsulfonyl)sulfine 21. De bereiding van dit sulfine vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor thiofluorenon S-oxide. Het ruwe sulfine 21 werd gekristalliseerd uit een mengsel van chloroform/ether/pentaaan, smpt. 150-152°C. Opbrengst 70%. De spektroskopische gegevens van het verkregen sulfine stemden volledig overeen met die in de literatuur³⁹.

D1(fenylthio)sulfine 23. De bereiding van dit sulfine vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor het thiofluorenon S-oxide. Het sulfine 23 werd gezuiverd over een silicagelkolom met chloroform als eluens en werd tenslotte gekristalliseerd uit een mengsel van chloroform/ether/pentaaan, opbrengst 80%, smpt. 64.5-65.5°C. De spektroskopische gegevens stemden volledig overeen met die in de literatuur⁴⁰. Indien SO_2 in de oplossing van het α -silylcarbanion werd geleid, werd het eveneens gevormde tetrakis(fenylthio)etheen

gedetekteerd met behulp van NMR (alleen aromatische protonen) en GC-MS, m/e 460 (M^+).

1,3-Dithiaan-2-thion S-oxide 25. Dit sulfine werd op dezelfde wijze bereid als beschreven voor het fenylcyanosulfine 9 met dit verschil, dat een equimoleculaire hoeveelheid TMEDA werd toegevoegd. Het ruwe sulfine 25 werd gezuiverd over een silicagelkolom met chloroform als elutiemiddel en werd vervolgens gekristalliseerd uit een mengsel van chloroform/ether/petroleum ether. Opbrengst 80%, smpt. 44-45°C. IR: ν (CSO) 1000, 1095 cm^{-1} . MS: m/e 166 (M^+). Analyse: C 29.7; H 3.7. Berekend voor $\text{C}_4\text{H}_6\text{S}_3\text{O}$: C 28.89; H 3.64%.

Diethoxyfosfinoyl(fenyl)sulfine 37. De bereiding van dit sulfine vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor het thiofluorenon S-oxide. In dit geval werd uitgegaan van het diethyl benzylfosfonaat 31. De opbrengst aan ruw sulfine bedroeg 70%. Werde het gezuiverd over een silicagelkolom met chloroform als eluens dan werd het sulfine 37 in 42% opbrengst geïsoleerd (dus ontleding). IR: ν (CSO) 1130, ν (P=O) 1250, ν (P-O) 1015 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.31 (t, 6H, OCH_2CH_3 , J 7.5 Hz), δ 4.15 (quintet, 4H, OCH_2CH_3), δ 7.28-7.45 (m, 3H, aromatische protonen), δ 7.87-8.00 (m, 2H, aromatische protonen) ppm.

Diethoxyfosfinoyl(fenylthio)sulfine 38. De bereiding van dit sulfine vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor het thiofluorenon S-oxide. In dit geval werd uitgegaan van het diethyl fenylthiomethylfosfonaat 32. Het sulfine werd gekristalliseerd uit een mengsel van benzeen/hexaan bij -30°C, opbrengst 41%, smpt. 43-51°C. IR: ν (CSO) 1110, ν (P=O) 1245, ν (P-O) 1020 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.29 (t, 6H, OCH_2CH_3 , J 7.5 Hz), δ 3.91 (quintet, 4H, OCH_2CH_3), δ 7.05-7.56 (m, 5H, aromatische protonen) ppm. Analyse: C 43.0; H 5.1; S 20.5; P 10.0. Berekend voor $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{S}_2\text{P}$: C 43.13; H 4.94; S 20.93; P 10.11%.

Diethoxyfosfinoyl(methylthio)sulfine 39. De bereiding van dit sulfine vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor het thiofluorenon S-oxide. In dit geval werd uitgegaan van het diethyl methylthiomethylfosfonaat 33. Het sulfine ontleedde bij zuivering over een silicagel- of florisil-kolom. Opbrengst aan ruw sulfine 39 volgens NMR 70%. IR: ν (CSO) 1115, ν (P=O) 1250, ν (P-O) 1020 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.33 (t, 6H, OCH_2CH_3 , J 7.5 Hz), δ 2.70 (s, 3H, SCH_3), δ 4.16 (quintet, 4H, OCH_2CH_3) ppm.

Bis(trimethylsilyl)sulfine 45. Een oplossing van 4.64 g (20.0 mmol) tris(trimethylsilyl)methaan 44 en 25 mmol MeLi (in ether) in 40 ml THF werd gedurende 5 uur gekookt onder terugvloeiing⁴¹. De bruinrode oplossing werd afgekoeld tot -78°C en toegevoegd aan een tot -78°C afgekoelde oplossing van zwaveldioxide in THF (overpersen). Na opwarmen tot kamertemperatuur werd 1 ml thionylchloride²⁷ toegevoegd. Vervolgens werd de oplossing uitgegoten in een verzadigde NH_4Cl -oplossing. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd (MgSO_4) en ingedampt. Het aldus verkregen ruwe sulfine 45 kon noch met behulp van chromatografie noch door middel van destillatie of kristallisatie gezuiverd worden. IR: ν (CSO) 1140 en 1050, ν (SiMe_3) 850 en 1245 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.33 en 0.39 (s, SiMe_3) ppm. UV: λ max 265 nm. De spektrale gegevens stemden nagenoeg overeen met die van het di-*t*-butylsulfine²⁸.

3.4.3. Overige reacties

1-methylsulfinyl-1,2-difenyleetheen 40 (Schema 3.12). Aan een oplossing van 1.0 g (3.7 mmol) sulfine 37 in 15 ml THF werd bij -78°C 4 mmol MeLi in ether toegevoegd. Na één uur roeren werd 0.3 g (3.8 mmol) benzaldehyde, opgelost in 15 ml THF, toegevoegd. De donkerbruine oplossing werd na een half uur roeren zichtbaar lichter gekleurd. Na twee uur roeren bij kamertemperatuur werd het reaktiemengsel ingedampt,

waarna 30 ml chloroform en 40 ml water werden toegevoegd. De waterlaag werd nogmaals drie keer geëxtraheerd met chloroform, waarna de gezamenlijke chloroformlagen werden gedroogd (CaCl_2) en ingedampt. Het aldus verkregen ruwe sulfoxide 40 werd gezuiverd met behulp van chromatografie over een silicagelkolom met benzeen/acetone/ethylacetaat 15/1/1 als eluens, opbrengst 0.79 g (88%). IR: ν ($\text{C}=\text{C}$) 1490, ν (SO) 1058 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 2.28 en δ 2.30 (s, 3H, CH_3), δ 7.05–7.56 (m, 11H, $\text{C}=\text{CH}$ + aromatische protonen) ppm.

Fluorenylideen. Aan een oplossing van 0.5 g (3.0 mmol) fluoreen in 40 ml THF werd bij -50°C 3 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Na een half uur roeren bij kamertemperatuur werd bij -78°C 400 μl (3.1 mmol) Me_3SiCl toegevoegd. Vervolgens werd na een half uur roeren bij kamertemperatuur afgekoeld tot -78°C en 3 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. De oplossing werd opgewarmd tot kamertemperatuur, een half uur geroerd en weer afgekoeld tot -78°C . Bij deze temperatuur werd een oplossing van 0.64 g (3.0 mmol) thiofluorenon S-oxide in 15 ml THF toegedruppeld. Na opwarmen tot kamertemperatuur werd het reaktiemengsel uitgegoten in een verzadigde NH_4Cl -oplossing. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd (MgSO_4) en ingedampt, opbrengst 49%. (zuivering vond plaats met behulp van chromatografie over een silicagelkolom met CH_2Cl_2 als eluens).

Thiofluorenon S-oxide (Schema 3.18). Aan een oplossing van 2.1 g (12.4 mmol) fluoreen in 60 ml THF werd bij -30°C 14 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Na 15 min roeren werd zo lang SO_2 ingeleid, totdat een kleursverandering van rood naar geel werd waargenomen. Na opnieuw 15 min roeren werd bij -30°C 14 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. De oplossing van het aldus verkregen dianion werd een kwartier geroerd, waarna een overmaat SO_2 werd ingeleid. Het opwerken en de zuivering van dit sulfine werd op dezelfde wijze uitgevoerd als beschreven voor de synthese van dit sulfine via de

silylmethode, opbrengst 0.95 g (37%).

3.5. REFERENTIES

1. De inhoud van dit hoofdstuk werd reeds gepubliceerd: M. van der Leij, P.A.T.W. Porskamp, B.H.M. Lammerink en B. Zwanenburg, *Tetrahedron Letters* 1978, 811.
2. D.J. Peterson, *J. Org. Chem.* 33, 780 (1968).
3. I. Fleming, *Chemistry and Industry* 1975, 449.
4. T.H. Chan, *Accounts of Chem. Res.* 1977, 442.
5. E.W. Colvin, *Chem. Soc. Rev.* 7, 15 (1978).
6. P.A. Grieco, C.L.J. Wang en S.D. Burke, *J.C.S. Chem. Comm.* 1975, 537.
7. K. Shimoji, H.T. Taguchi, K. Oshima, H. Yamamoto en H. Nozaki, *J. Amer. Chem. Soc.* 96, 1620 (1974); P.F. Hudrlik, D. Peterson en D. Chou, *Synth. Comm.* 5, 359 (1975).
8. J. Ojima, M. Kumagai en Y. Nagai, *Tetrahedron Letters* 1974, 4005.
9. E.J. Corey, D. Enders en M.G. Bock, *Tetrahedron Letters* 1976, 7.
10. F.A. Carey en A.S. Court, *J. Org. Chem.* 37, 939 (1972).
11. T. Taguchi, H. Okamura en H. Takei, *Chem. Lett.* 1975, 853.
12. F.A. Carey en O. Hernandez, *J. Org. Chem.* 38, 2670 (1973).
13. B.T. Gröbel en D. Seebach, *Chem. Ber.* 110, 852 (1977).
14. C. Trindle, J.T. Hwang en F.A. Carey, *J. Org. Chem.* 38, 2664 (1973).
15. A.G. Brook, C.M. Warner en M.E. McGriskin, *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 981 (1959).
16. H. Emde en G. Simchen, *Synthesis* 1977, 636.
17. T.J. Adley, A.K.M. Anisuzzaman en L.N. Owen, *J. Chem. Soc. (C)* 1967, 807.
18. Proefschrift G.E. Veenstra, Nijmegen.

19. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, Rec. Trav. Chim. 95, 28 (1976).
20. G.M. Kosolapoff, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1180 (1945);
ibid 66, 107 (1944).
21. F. Kagan, R.D. Birkenmeyer en R.E. Strube, J. Amer. Chem. Soc. 81, 3026 (1959).
22. M. Mikolajczyk en A. Zatorski, Synthesis 1973, 669.
23. C.A. 50, 9280e, 11977g.
24. G.M. Kosolapoff, J. Amer. Chem. Soc. 75, 1500 (1953).
25. Zie onder andere M. Mikolajczyk, S. Grzejszczak en A. Zatorski, J. Org. Chem. 40, 1979 (1975).
26. R.L. Merker en M.J. Scott, J. Amer. Chem. Soc. 85, 2243 (1963).
27. T.H. Chan en E. Chang, J. Org. Chem. 39, 3264 (1974).
28. T.G. Back, D.H.F. Barton, M.R. Britten-Kelly en F.S. Guziec, J.C.S. Chem. Comm. 1975, 539; A. Ohno, K. Nakamura, Y. Nakazima en S. Oka, Chem. Lett. 1975, 983.
29. E. Vedesj en M. Mullins, Tetrahedron Letters 1975, 2017.
30. S. Sakai, T. Fujinami en K. Komizo, J. Org. Chem. 40, 3291 (1975).
31. J.I. Grayson en S. Warren, J.C.S. Perkin I 1977, 2263.
32. H. Gilman, R.A. Benkeser en G.E. Dunn, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1689 (1950).
33. L.H. Sommer en N.S. Marans, J. Amer. Chem. Soc. 73, 5135 (1951).
34. D. Seebach, M. Kolb en B.T. Gröbel, Chem. Ber. 106, 2277 (1973).
35. F.G. Bordwell en B.M. Pitt, J. Amer. Chem. Soc. 77, 572 (1954).
36. J. Strating, L. Thijs en B. Zwanenburg, Tetrahedron Letters 1966, 65.
37. B. Zwanenburg, L. Thijs en J. Strating, Rec. Trav. Chim. 86, 577 (1967).
38. M. Ohoka, T. Kojitami, S. Yanagida, M. Okahara en S. Komori, J. Org. Chem. 40, 3540 (1975).

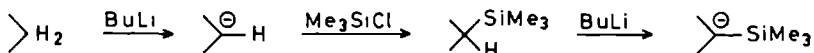
39. B. Zwanenburg, L. Thijs en J. Strating, Tetrahedron Letters 1968, 2871.
40. B. Zwanenburg, L. Thijs en J. Strating, Tetrahedron Letters 1967, 3453.
41. M.A. Cook, C. Eaborn, A.E. Jukes en D.R.M. Walton, J. of Organomett. Chem. 24, 529 (1970).
42. R.M. Kellogg, Tetrahedron 32, 2165 (1976).

VINYLSILANEN ALS SUBSTRATEN VOOR DE SYNTHESE VAN SULFINEN¹

4.1. INLEIDING

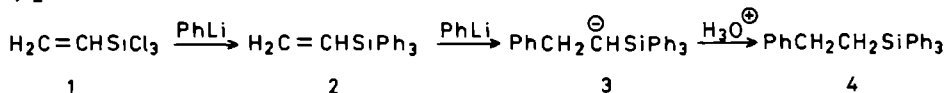
In het voorgaande hoofdstuk is uiteengezet, dat α -silylcarbanionen met SO_2 reageren tot sulfinen. De bereiding van het benodigde silylcarbanion geschiedde door de protonering van een actieve methyleengroep, gevolgd door trimethylsilylring en opnieuw een deprotonering van de aldus gevormde trimethylsilylverbinding (schema 4.1).

4.1



Een ander entree tot deze carbanionen werd gevonden door Cason en Brooks². Bij behandeling van het vinyltrichloorsilaan 1 met een overmaat fenyllithium (PhLi), ten einde 1 om te zetten in trifenylnvynilsilaan 2, werd het trifenyl(2-fenylethyl)silaan 4 geïsoleerd in een opbrengst van 84%. Het vinylsilaan 2 werd bij deze reactie wel gevormd, maar er trad vervolgens een β -additie van PhLi op tot het α -silylcarbanion 3, dat na protonering 4 opleverde (Schema 4.2).

4.2



Ook het trimethylvynilsilaan bleek te reageren met PhLi waarbij een α -trimethylsilylcarbanion werd verkregen, hoewel in een veel lagere opbrengst². De trifenylsilylgroep stabiliseert een negatieve lading op het α -koolstofatoom beter dan de trimethylsilylgroep. Verder treedt, vanwege de grotere omvang van de trifenylsilylgroep minder polymerisatie op. Andere nucleofiele reagentia, zoals $t\text{-BuLi}$ ³,

het nucleofiel reagens een diversiteit aan sulfinen te synthetiseren.

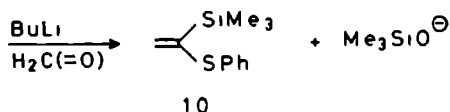
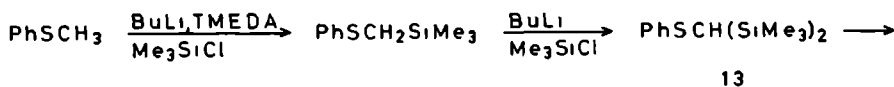
4.2. RESULTATEN

4.2.1. Synthese van vinylsilanen

Voor het hier beschreven onderzoek werden vier vinylsilanen gekozen (zie tabel). Het elektronenzuigend karakter van de substituent R in vinylsilaan 9 (SO_2Ph) is aanzienlijk groter dan dat in de substraten 10-12 (SPh, Ph).

De synthese van vinylsilaan 10 verliep op de wijze, zoals die door Seebach werd beschreven (schema 4.6)⁸. Thioanisool werd gedeprotoneerd met behulp van het *n*-BuLi-TMEDA* kompleks, waarna het aldus verkregen anion aan trimethyl-

4 6

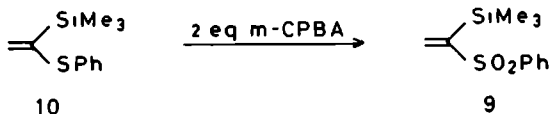


silylchloride werd toegevoegd. Opnieuw behandeling met *n*-BuLi, ditmaal zonder gebruik van TMEDA, gevolgd door toevoeging van trimethylsilylchloride gaf het bis(trimethylsilyl)fenylthiomethaan 13. Deprotonering van 13 met *n*-BuLi, gevolgd door reactie met formaldehyde, leidde tot het vinylsilaan 10 (Petersonreactie).

Oxidatie van dit silaan 10 met twee equivalenten *m*CPBA** gaf het vinylsulfon 9 (schema 4.7). Hierbij was het opmerkelijk, dat de dubbele binding in 10 niet in reactie trad, aangezien vinylsilanen doorgaans zeer gemakkelijk worden geëpoxideerd⁹. In het vinylsilaan 9 is de

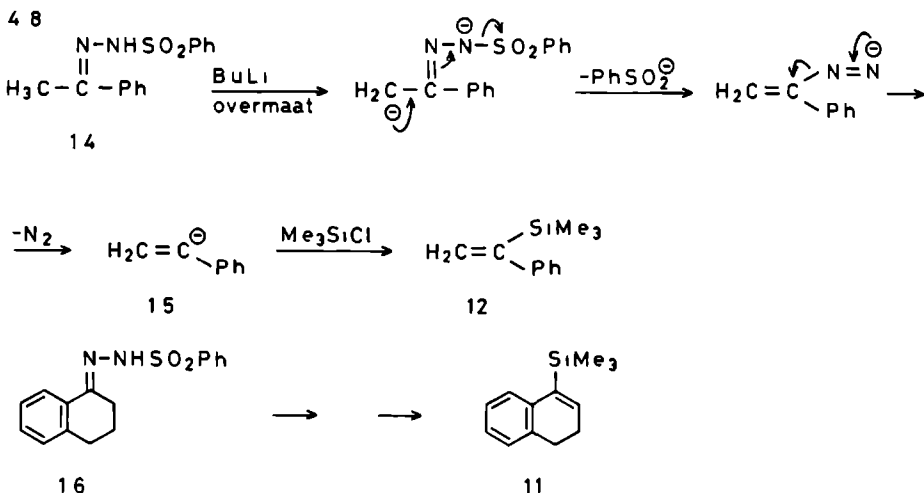
* TMEDA = tetramethylethyleendiamine

***m*CPBA = *m*-chloorperbenzoëzuur



dubbele binding uiteraard door de invloed van de sulfon-groep niet ontvankelijk voor een elektrofiële epoxidatie.

De vinylsilanen 11 en 12 werden bereid langs geheel andere weg, namelijk via silylering van vinyl-carbanionen (schema 4.8). Behandeling van het hydrazon 14 (bereid uit acetofenon en benzeensulfonylhydrazine) met een overmaat



n-BuLi geeft op de aangegeven wijze aanleiding tot de vorming van het vinylianion 15 (Shapiroreactie), dat vervolgens met Me₃SiCl gesilyleerd kan worden tot het vinylsilaan 12. Deze vinylianionen kunnen ook met andere elektrofiële reagentia, zoals alkylhaliden^{11,12}, ketonen¹² en koolstofdioxide¹² reageren. Voor de bereiding van vinylsilaan 11 werd uitgegaan van het sulfonylhydrazon 16 (schema 4.8).

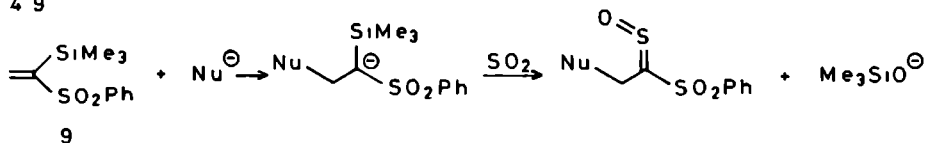
Onlangs bleek, dat de opbrengst aan vinylsilaan aanzienlijk kan worden verhoogd, wanneer gebruik wordt gemaakt van tri(isopropyl)fenylsulfonylhydrazine in plaats van

fenylsulfonylhydrazine¹³. Bovendien bleek dan minder *n*-BuLi en Me₃SiCl nodig te zijn (2 equivalenten in plaats van overmaat). Aangenomen wordt dat de isopropylgroepen metallering van de orthoplaatsen in de benzeenkern voorkomen. Ook is het dan niet mogelijk dat er een (interne) protonverhuizing optreedt van deze orthoplaats naar het vinylcarbanion, waardoor dit niet meer beschikbaar is voor een reactie met elektrofiële reagentia. Bij de syntheses van de hier beschreven vinylsilanen is echter geen gebruik gemaakt van dit nieuwe reagens.

4.2.2. Synthese van sulfinen

De bereiding van sulfinen uit vinylsilaan 9 werd uitgevoerd volgens schema 4.9.

4 9



17: Nu = *t*-Bu

18: Nu = *n*-Bu

19: Nu = Me

20: Nu = Ph

De reactie van *t*-BuLi met vinylsilaan 9 werd uitgevoerd in aanwezigheid van twee equivalenten TMEDA. Bij gebruik van dit *t*-BuLi-TMEDA-complex wordt vaak alleen additie waargenomen en geen metallering³. Het werkt bovendien de vorming van het thermodynamisch meest stabiele carbanion in de hand¹⁴. Het *t*-BuLi werd bij -78°C toegevoegd. Om de additie te voltooien werd het reactiemengsel enige tijd bij 0°C geroerd, waarna bij -78°C SO₂ werd doorgeleid. Volgens een NMR-spektrum bleek, na opwerken, een vrijwel kwantitatieve sulfinevorming te hebben plaatsgevonden. Zuivering van sulfine 17 bleek mogelijk met behulp van hogedrukchromatografie (CH₂Cl₂, 6 ato), echter met een aanzienlijk

verlies aan materiaal. Na verloop van tijd werd het sulfine 17 bij -30°C vast. Op grond van de δ (CH_2) in het NMR-spectrum kan worden gekonkludeerd, dat slechts één van de beide geometrische isomeren was verkregen en wel de *E*-isomeer. Dit werd vastgesteld op grond van vergelijking met de δ (CH_2) van de *Z*- en *E*-isomeer van sulfine 22 (*vide infra*). De voorkeur voor de vorming van deze *E*-isomeer is toe te schrijven aan sterische factoren, zoals in hoofdstuk 3 al is besproken voor het fenyl(fenylsulfonyl)sulfine 21.



Op de vorming van 21 tijdens de sulfinesynthese wordt in de discussie nader ingegaan.

Het vinylsilaan 10 (met een fenylthio-functie) bleek minder goed te reageren dan het substraat 9. Met *t*-BuLi werd het sulfine 22 verkregen als een mengsel van de *Z*- en de *E*-isomeer. De scheiding hiervan was goed mogelijk met behulp van chromatografie over silicagel. Aan de verbinding met de CH₂-absorptie bij het laagste veld in het NMR-spectrum werd de *E*-configuratie toegekend (deshielding van de C=S=O-functie)¹⁵.

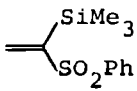
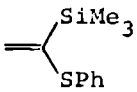
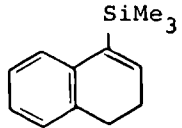
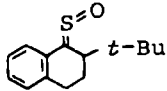
Met *n*-BuLi als nucleofiel reagens kon slechts een opbrengst van 15% aan sulfine 23 worden verkregen. Vrijwel steeds werden naast sulfine 23 in wisselende hoeveelheid de thiolester, *n*-BuCH₂C(=O)SPh, alsook thiofenol en het additieproduct *n*-BuCH₂CH(SiMe₃)SPh geïsoleerd. Wanneer HMPA* in plaats van TMEDA werd gebruikt, teneinde het α-silylcarbanion beter te stabiliseren¹⁶, werd in het geheel geen sulfine geïsoleerd. Een mogelijke verklaring voor de (storende) vorming van thiofenol zou kunnen zijn het gemak, waarmee een PhS-groep migreert en elimineert in anionische systemen¹⁷. De vorming van de andere produkten zal in de discussie ter sprake komen.

Het vinylsilaan 10 gaf met MeLi en PhLi aanleiding tot een complex reaktiemengsel. Wel werd steeds thiofenol geïsoleerd. Het substraat werd tijdens de reactie geheel geconsumeerd, zoals bleek uit het afwezig zijn van de vinylische protonen in het NMR-spektrum van het ruwe reaktiemengsel. Of het falen van deze reacties geheel te wijten is aan het gemak waarmee de PhS-groep elimineert of migreert, is niet duidelijk geworden, omdat er geen experimenten met de overeenkomstige MeS-verbinding zijn uitgevoerd. Deze MeS-groep splitst minder gemakkelijk af dan de PhS-groep⁷.

De vinylsilanen 11 en 12 reageerden bij kamertemperatuur met *t*-BuLi in hexaan in aanwezigheid van twee equivalenten TMEDA.

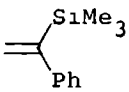
*hexamethylfosfortriamide

TABEL

Vinylsilaan	Nucleofiel	Produkt	Opbrengst (%)
 <u>9</u>	a. <i>t</i> -BuLi	17. <i>t</i> -BuCH ₂ C(=SO)SO ₂ Ph [smpt. 25-28°, δ(CH ₂) 2.67, s]	51
	b. <i>n</i> -BuLi	18. <i>n</i> -BuCH ₂ C(=SO)SO ₂ Ph [olie, δ(CH ₂) 2.73, t]	50
	c. MeLi	19. MeCH ₂ C(=SO)SO ₂ Ph [olie, δ(CH ₂) 2.78, q]	74*
	d. PhLi	20. PhCH ₂ C(=SO)SO ₂ Ph [smpt. 90-92°, δ(CH ₂) 4.13, s]	72
 <u>10</u>	a. <i>t</i> -BuLi	22. <i>t</i> -BuCH ₂ C(=SO)SPh [olie, δ(CH ₂) 2.78, <i>E</i> -isomeer; δ(CH ₂) 2.42, <i>Z</i> -isomeer; <i>Z/E</i> : 15/58]	73
	b. <i>n</i> -BuLi	23. <i>n</i> -BuCH ₂ C(=SO)SPh [olie, δ(CH ₂) 2.84, t, <i>E</i> -isomeer; δ(CH ₂) 2.33, t, <i>Z</i> -isomeer; <i>Z/E</i> : 1/1]	15
 <u>11</u>	a. <i>t</i> -BuLi	24.  <i>t</i> -Bu [olie, δ(CH) 3.92, t]	33
		25. 3,4-dihydro-2- <i>t</i> -butyl-1(2H)naftalenon	25
	b. <i>n</i> -BuLi	28. 3,4-dihydro-2- <i>n</i> -butyl-1(2H)naftalenon	30

*bepaald met behulp van NMR

TABEL (vervolg)

Vinylsiliaan	Nucleofiel	Produkt	Opbrengst (%)
 <u>12</u>	a. <i>t</i> -BuLi	26. <i>t</i> -BuCH ₂ C(=SO)Ph [olie, δ(CH ₂) 3.18, s]	29
		27. <i>t</i> -BuCH ₂ C(=O)Ph	17
	b. <i>n</i> -BuLi	29. <i>n</i> -BuCH ₂ C(=O)Ph	42

Doorleiden van SO₂ (temperatuur -78° + 20°C) resulteerde in een mengsel van sulfine en keton (24 en 25 respectievelijk 26 en 27) (zie tabel). In beide gevallen was scheiding van dit mengsel met behulp van dunnelaagchromatografie goed mogelijk. Met het oog op de overeenkomst in structuur van keton en sulfine wordt aangenomen, dat het keton door zwavelverlies uit het sulfine ontstaan is tijdens de reactie (zie discussie). Gekonstateerd werd, dat de relatieve hoeveelheid keton toenam, wanneer het doorleiden van SO₂ bij hogere temperatuur werd uitgevoerd. Van beide sulfinen werd alleen de *E*-isomeer verkregen, zoals werd vastgesteld aan de hand van het NMR-spektrum (zie experimenteel gedeelte).

Onder dezelfde reactie-omstandigheden leidden de vinylsilanen 11 en 12 met *n*-BuLi alleen tot de ketonen 28 respectievelijk 29. Er werd geen sulfinevorming waargenomen. MeLi en PhLi reageerden in het geheel niet met de vinylsilanen 11 en 12. Verschillende reactie-omstandigheden werden onderzocht. Telkens werden echter de uitgangsstoffen teruggewonnen.

4.3. DISKUSSIE

Uit de hierboven beschreven resultaten blijkt, dat de synthese van sulfinen mogelijk is door middel van een β-additie van nucleofielen aan vinylsilanen, gevolgd door reactie

van de aldus gevormde α -silylcarbanionen met SO_2 . Deze β -additie wordt voornamelijk door drie factoren beïnvloed, te weten: het nucleofiel reagens, de substituent R aan het α -koolstofatoom (Schema 4.5) en de substituenten aan het siliciumatoom². Laatstgenoemd effect is reeds in de inleiding ter sprake gekomen: PhLi en $n\text{-BuLi}$ reageren minder goed met trimethylvinylsilaan dan met het overeenkomstige trifenylderivaat, omdat de Ph_3Si -groep een negatieve lading op het α -koolstofatoom beter stabiliseert.

Een maat voor de reaktiviteit van het nucleofiel reagens vormt de pK_a -waarde van het gekonjugeerde zuur van het anion, voortaan aan te duiden als " pK_a " (voor een nadere toelichting zie de discussie van hoofdstuk 5). Teneinde " pK_a "-waarden voor de beschouwing omtrent de relatieve reaktiviteit van nucleofielen te mogen gebruiken, dient aan de voorwaarde voldaan te zijn, dat de hardheid in termen van de HSAB-theorie dezelfde is¹⁸, terwijl ook factoren als oplosmiddel en sterische hindering min of meer konstant zijn¹⁹. In het hierboven beschreven onderzoek is aan deze voorwaarden grotendeels voldaan.

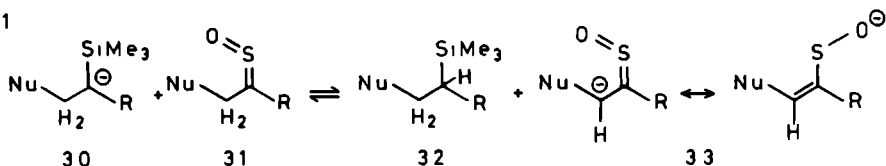
Zowel uit de literatuur als uit de gepresenteerde resultaten komt naar voren dat $t\text{-BuLi}$ het beste reageert met vinylsilanen, hetgeen in overeenstemming is met de hoge " pK_a "-waarde van 45, vergelijk $n\text{-BuLi}$ (41-42), MeLi (40) en PhLi (37). Nu zal voor reactieve nucleofielen zoals $t\text{-BuLi}$ gelden, dat het energieniveau van de overgangstoestand van de nucleofiel additie dicht ligt bij dat van het reagens (Hammondpostulaat), waardoor de reactie relatief weinig beïnvloed zal worden door de aard van R in het substraat. Met minder reactieve nucleofielen daarentegen zal de overgangstoestand meer het karakter van het produktanion aannemen en derhalve zal de additie veel gevoeliger zijn voor de aard van R.

In dit licht bezien is het te begrijpen dat het vinylsilaan 9, met de sterk stabiliserende fenylsulfonylgroep met alle vier nucleofiele reagentia goede resultaten geeft.

Met vinylsilaan 10 zijn de opbrengsten aan sulfine aanzienlijk lager, hetgeen enerzijds te wijten is aan de geringere carbanion-stabilisatie van de fenylthiogroep en anderzijds aan de neiging van deze groep gemakkelijk te migreren of te elimineren. De vinylsilanen 11 en 12 reageren zowel met *n*-BuLi als met *t*-BuLi redelijk. Met PhLi en MeLi wordt echter in het geheel geen additie waargenomen. Blijkbaar is de nucleofiliciteit van deze anionen onvoldoende, terwijl ook de overgangstoestand, die vermoedelijk een aanzienlijk produktanion-karakter bezit, een betrekkelijk geringe stabilisatie van de substituent R ondervindt.

Bovenstaande beschouwingen worden ondersteund door de waarnemingen van Seebach⁷, dat β -additie aan bis(trimethylsilyl)etheen alleen kon worden gerealiseerd met de nucleofiele reagentia *n*-BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi en niet met MeLi respectievelijk PhLi. De invloed van een anionstabiliserende groep wordt aangetroffen in het werk van Posner²⁰. In de serie styrylmethylsulfide, styrylmethylsulfon en *p*-chloorfenyl(styryl)sulfon neemt hij een toenemende mate van additie waar van lithium dimethylcupraat.

Bij de in dit hoofdstuk beschreven synthese van sulfinen werden in sommige gevallen als nevenprodukten het met het sulfine korresponderende keton en het geprotoneerde β -additieprodukt $\text{NuCH}_2\text{CH}(\text{SiMe}_3)\text{R}$ geïsoleerd. Daarentegen werd nimmer de vorming van een tetragesubstitueerd alkeen vastgesteld, zoals dat in hoofdstuk 3 wel het geval was (Schema 3.15). Het is duidelijk, dat sulfinen met een $\alpha\text{-CH}_2$ -groep een ander karakter vertonen. Van dergelijke sulfinen is bekend, dat deprotonering mogelijk is tot vinylsulfenaat-anionen^{21,22}. De vorming van het geprotoneerde β -additieprodukt 32 kan gemakkelijk worden verklaard door een proton-uitwisseling, zoals die in Schema 4.11 is weergegeven.



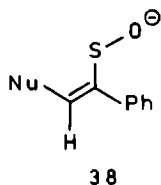
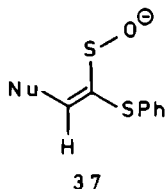
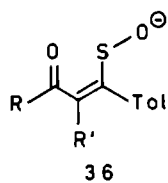
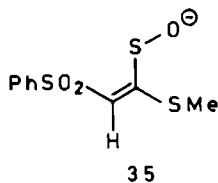
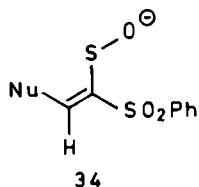
De stabiliteit van het bij deze uitwisseling gevormde vinylsulfenaat - anion 33 hangt af van de groep R en in mindere mate van de aard van het nucleofiel. De ligging van dit evenwicht, welke evereens afhangt van R en Nu, kan door de keuze van de reaktiekondities worden beïnvloed. Een typisch voorbeeld is de reactie van vinylsilaan 9 ($R = SO_2Ph$) met $PhLi$. Het gebruik van een overmaat $PhLi$ blijkt essentieel te zijn voor het verkrijgen van een goede opbrengst aan sulfine. Deze overmaat base voert het geprotoneerde β -additieproduct weer over in het α -silylcarbanion, dat vervolgens met SO_2 tot sulfine reageert. Bij additie van $MeLi$, $n-BuLi$ of $t-BuLi$ is de α -methyleengroep minder zuur (invloed Ph versus Me, $n-Bu$, $t-Bu$), zodat de protonuitwisseling waarschijnlijk een minder belangrijke rol speelt. Een grote overmaat van het nucleofiel reagens is dan ook niet nodig.

Wanneer het zuigend karakter van de substituent R afneemt, zoals dat in de serie vinylsilanen 9-12 het geval is, zal het genoemde evenwicht in schema 4.11 naar rechts verschuiven en zal dus meer geprotoneerd additieproduct worden gevonden.

In deze beschouwing speelt de stabiliteit van het gevormde vinylsulfenaat - anion een belangrijke rol. Is dit instabiel dan kan het zich door vroegtijdige ontleding aan het evenwicht onttrekken. Over de stabiliteit van deze anionen is in de literatuur echter zeer weinig bekend²³. Uit de hier gepresenteerde resultaten (zie ook hoofdstuk 7) en ook uit die van Veenstra²² blijken vinylsulfenaat - anionen met een sterk zuigende groep ($PhSO_2$, 34 en 35; $R-\overset{O}{\underset{||}{C}}$, 36) een redelijke stabiliteit te bezitten

(schema 4.12). Wanneer aan deze voorwaarde niet is voldaan,

4.12



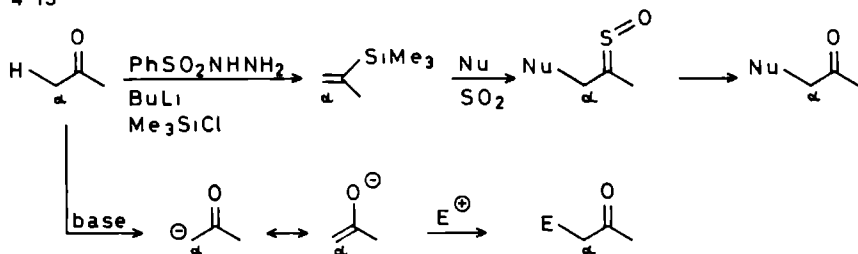
treedt waarschijnlijk ontleding op tot de overeenkomstige carbonylverbinding (monothioester uit 37 en keton uit 38). Op welke wijze dit verlies van zwavel plaatsvindt, is niet duidelijk. Het is denkbaar, dat het vinylsulfenaatanion zwavel elimineert, maar ook is het mogelijk, dat het vinylsulfeenzuur, dat bij protonering (opwerken) ontstaat, zwavel verliest.

Enige ondersteuning voor bovenstaande bewering vormt de volgende waarneming. Wanneer een mengsel van sulfine 26 en het overeenkomstige keton 27 met twee equivalenten NaH en vervolgens met methyljodide wordt behandeld, dan vindt er geen S-methylering van het vinylsulfenaatanion plaats (Veenstra nam voor het anion 35 wel S-methylering waar). Echter de verhouding sulfine:keton, welke aanvankelijk 3:1 was, bedroeg na de reactie 1:3, hetgeen duidt op een ontleding van het vinylsulfenaat en/of vinylsulfeenzuur.

Reeds eerder is vermeld, dat de vinylsilanen 11 en 12 werden bereid uit de overeenkomstige benzeensulfonylhydrazonen door toevoeging van een overmaat *n*-BuLi, gevolgd door reactie met trimethylsilylchloride. In deze vinylsilanen wordt het oorspronkelijke α -koolstofatoom ontvankelijk voor een nucleofiele aanval. Additie van het nucleofiel reagens

gevolgd door reactie met SO_2 van het zo gevormde silyl-carbanion leidt tot een sulfine. Onder de reactie-omstandigheden kan dit ontleden tot het oorspronkelijke keton, waarin het proton vervangen is door een nucleofiel (schema 4.13).

4 13



In feite is hier sprake van een nucleofiele α -alkylering van een keton. Voor de volledigheid staat in schema 4.13 ook de (gangbare) elektrofiële alkylering aangegeven.

De omzetting van sulfine in keton, die zoals hierboven is beschreven, onder anionische omstandigheden optreedt, kan ook fotochemisch²⁴ worden uitgevoerd. Wanneer een mengsel van sulfine 24 en keton 25 of een mengsel van sulfine 26 en keton 27 gedurende 2½ uur in benzeen wordt bestraald, wordt na afloop alleen het keton 25 respectievelijk het keton 27 geïsoleerd.

Samenvattend lijkt de konklusie gerechtvaardigd, dat de β -additie van nucleofiele reagentia aan vinylsilanen gevolgd door reactie van de aldus gevormde α -silylcarbanionen met SO_2 een interessante mogelijkheid biedt sulfinen te bereiden met aan het koolstofatoom naast de sulfinefunctie waterstofatomen. De in dit hoofdstuk verkregen inzichten omtrent het mechanisme van deze reactie kunnen als basis fungeren voor een ruimere toepasbaarheid van deze methode.

4.4. EXPERIMENTEEL GEDEELTE

De algemene opmerkingen vermeld in § 2.4. en § 3.4. gelden eveneens voor de hierna genoemde experimenten.

4.4.1. *Synthese van vinylsilanen*

1-Trimethylsilyl-1-fenylthioetheen 10. Dit silaan werd bereid volgens Seebach⁸, kpt. 105°/6 mm (lit.⁸ 90°/2 mm).

1-Trimethylsilyl-1-fenylsulfonyletheen 9. Een oplossing van 2.1 g (10.0 mmol) silaan 10 en 4.2 g (21.0 mmol) *m*-CPBA in 130 ml chloroform werd een nacht geroerd bij 0°C. Nadat het *m*-chloorbenzoëzuur afgefiltreerd was, werd de chloroformlaag achtereenvolgens uitgetrokken met een Na₂CO₃-oplossing, gedroogd (MgSO₄) en ingedampt. Het aldus verkregen ruwe vinylsulfon 9 werd gezuiverd over een silicagelkolom met CH₂Cl₂ als eluens, opbrengst 1.9 g (80%), olie. IR: ν (SO₂) 1145, 1290, ν (SiMe₃) 840, 1250 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 0.17 (s, 9H, SiMe₃), δ 6.23 (s, 1H, =CH), δ 6.70 (s, 1H, =CH), δ 7.30-7.91 (m, 5H, aromatische protonen) ppm. Analyse: C 54.6, 54.6; H 6.6, 6.5; S 12.8, 12.7. Berekend voor C₁₁H₁₆SO₂Si: C 54.94; H 6.71; S 13.34%.

1-Trimethylsilyl-1-fenyletheen 12. Dit silaan werd bereid uit het benzeensulfonylhydrazon van acetofenon 14 volgens Chan¹⁰. Belangrijk was hierbij, dat direct nadat geen stikstofontwijking meer werd waargenomen Me₃SiCl werd toegevoegd, daar anders een grote hoeveelheid styreen werd gevonden. Het silaan 12 kon beter gezuiverd worden over een silicagelkolom met hexaan als eluens, dan door middel van destillatie, zoals door Chan werd uitgevoerd. De spektroskopische gegevens waren in overeenstemming met die in de literatuur¹⁰.

1-Trimethylsilyl-3,4-dihydronaftaleen 11. Dit vinylsilaan werd eveneens bereid volgens Chan¹⁰, kpt. 90-92°/1 mm (lit.¹⁰

81-84°/0.85 mm).

4.4.2. Synthese van sulfinen en ketonen

2,2-Dimethylpropyl(fenylsulfonyl)sulfine 17 ($t\text{-BuCH}_2\text{C(=SO)SO}_2\text{Ph}$). Aan een oplossing van 0.24 g (1.0 mmol) silaan 9 en 300 μl (2.0 mmol) TMEDA in 15 ml THF werd bij -78°C 1.2 mmol $t\text{-BuLi}$ in pentaan toegevoegd. De oplossing werd gedurende een kwartier uit het koelbad gehaald, waarna bij -78°C SO_2 door de rode oplossing werd geleid. Na opwarmen tot kamertemperatuur werd de oplossing uitgegoten in een verzadigde NH_4Cl -oplossing en werd 20 ml ether toegevoegd. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd (MgSO_4) en ingedampt. Het aldus verkregen ruwe sulfine 17 werd gezuiverd met behulp van hoge druk vloeistofchromatografie (Si-gel H, type 60), opbrengst 139 mg (51%), olie. Na verloop van tijd werd de olie bij -30°C vast, smpt. $25\text{--}28^\circ\text{C}$. IR: ν (CSO) 1075, 1105, ν (SO_2) 1142, 1300, 1320 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.02 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), δ 2.67 (s, 2H, CH_2), δ 7.33-8.10 (m, 5H, aromatische protonen) ppm. Analyse: C 53.6; H 6.2. Berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{S}_2\text{O}_3$: C 52.91; H 5.92%.

n-Pentyl(fenylsulfonyl)sulfine 18 ($n\text{-BuCH}_2\text{C(=SO)SO}_2\text{Ph}$). De synthese en zuivering van dit sulfine geschiedde op dezelfde wijze als beschreven voor 17, opbrengst 136 mg (50%), olie. IR: ν (CSO) 1075, 1110, ν (SO_2) 1148, 1315 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.63-1.73 (m, 9H, $n\text{-Bu}$), δ 2.73 (t, 2H, CH_2 , J 7.5 Hz), δ 7.40-8.07 (m, 5H, aromatische protonen) ppm.

Ethyl(fenylsulfonyl)sulfine 19 ($\text{MeCH}_2\text{C(=SO)SO}_2\text{Ph}$). Aan een oplossing van 0.24 g (1.0 mmol) silaan 9 en 250 μl (1.7 mmol) TMEDA in 15 ml ether werd bij kamertemperatuur 1.4 mmol MeLi in ether toegevoegd. Na een half uur roeren bij deze temperatuur werd afgekoeld tot -78°C en SO_2 door de rode oplossing geleid. Vervolgens werd opgewerkt zoals beschreven voor sulfine 17, opbrengst (volgens NMR) 74%, olie. Het sulfine kon

noch met behulp van chromatografie (silicagel, florisil), noch door kristallisatie zuiver worden verkregen. IR: ν (SO) 1075, 1105, ν (SO₂) 1150, 1305, 1322 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.10 (t, 3H, CH₃, J 6.5 Hz), δ 2.70 en 2.86 (AB q, 2H, CH₂, J 6.5 Hz), δ 7.37-8.03 (m, 5H, aromatische protonen) ppm.

Fenylmethyl(fenylsulfonyl)sulfine 20 (PhCH₂C(=SO)SO₂Ph). De synthese van dit sulfine geschiedde op dezelfde wijze als beschreven voor sulfine 17, met dit verschil dat 2.2 equivalent PhLi werd ingezet. Het ruwe sulfine 20 kon direct worden gekristalliseerd uit een mengsel van CH₂Cl₂/ether/pentaaan bij -78°C, opbrengst 210 mg (72%), smpt. 90-92°C. IR: ν (CSO) 1078, 1110, ν (SO₂) 1148, 1325 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 4.13 (s, 2H, CH₂), δ 6.97-7.80 (m, 10H, aromatische protonen) ppm. Analyse: C 57.8; H 4.3. Berekend voor C₁₄H₁₂S₂O₃: C 57.51; H 4.14%.

Werd 1 equivalent PhLi ingezet, dan werd naast sulfine 20 (+ 30%) in 33% opbrengst het geprotoneerde additieproduct PhCH₂CH(SiMe₃)SO₂Ph 21 geïsoleerd, dat te kristalliseren was uit een mengsel van ether/pentaaan, smpt. 108-110°C. IR: ν (SO₂) 1140, 1297, ν (SiMe₃) 850, 1249 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 0.30 (s, 9H, SiMe₃), δ 2.82-3.15 (m, 3H, CH₂ + CH), δ 6.59-7.73 (m, 10H, aromatische protonen) ppm. Analyse: C 63.9; H 7.1; S 10.2. Berekend voor C₁₇H₂₂SO₂Si: C 64.11; H 6.96; S 10.07%.

1-Fenylthio-1-trimethylsilyl-2-fenylethaan (PhCH₂CH(SiMe₃)SPh). Aan een oplossing van 4.0 g (20.0 mmol) fenylthio(trimethylsilyl)methaan in 75 ml THF werd bij 0°C 22 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Na 2½ uur roeren bij kamertemperatuur werd afgekoeld tot 0°C en 2.4 ml (20.0 mmol) benzylbromide toegevoegd. Vervolgens werd na een uur roeren de THF-oplossing uitgegoten in een verzadigde NH₄Cl-oplossing. Na afscheiden, drogen (MgSO₄) en indampen van de organische laag werd het ruwe silaan gedestilleerd, kpt. 170°/0.2 mm, opbrengst 4.6 g (81%). IR: ν (SiMe₃) 830, 1240 cm⁻¹. NMR (CDCl₃):

δ 2.45-2.96 (m, 3H, CH₂ + CH), δ 7.00 (s, 10H, aromatische protonen) ppm. Analyse: C 71.8; H 7.8; S 11.0. Berekend voor C₁₇H₂₂SSi: C 71.27; H 7.74; S 11.19%.

1-Fenylsulfonyl-1-trimethylsilyl-2-fenylethaan 21 (PhCH₂CH(SiMe₃)SO₂Ph). De oxidatie van het sulfide PhCH₂CH(SiMe₃)SPh tot het sulfon 21 verliep op dezelfde wijze als beschreven voor de synthese van vinylsulfon 9, opbrengst 72%. Het bezat dezelfde spektroskopische eigenschappen als het sulfon 21, bereid via de β -additie van PhLi aan vinylsulfon 9.

2,2-Dimethylpropyl(fenylthio)sulfine 22 (*t*-BuCH₂C(=SO)SPh). Aan een oplossing van 0.21 g (1.0 mmol) vinylsilaan 10 en 260 μ l (1.7 mmol) TMEDA in 15 ml THF werd bij -78°C 2 mmol *t*-BuLi in pentaan toegevoegd. De procedure was verder dezelfde als beschreven voor sulfine 17. Scheiding van de beide isomeren was mogelijk met behulp van dunnelaagchromatografie (silicagel, CH₂Cl₂); opbrengst *E*-isomeer 139 mg (58%), opbrengst *Z*-isomeer 36 mg (15%). Spektra van *E*-isomeer IR: ν (CSO) 1090 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 1.03 (s, 9H, *t*-Bu), δ 2.78 (s, 2H, CH₂), δ 7.30 (s, 5H, aromatische protonen) ppm. Spektra van *Z*-isomeer IR: ν (CSO) 1085 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 0.82 (s, 9H, *t*-Bu), δ 2.42 (s, 2H, CH₂), δ 7.28 (s, 5H, aromatische protonen) ppm.

n-Pentyl(fenylthio)sulfine 23 (*n*-BuCH₂C(=SO)SPh). Aan een oplossing van 0.21 g (1.0 mmol) vinylsilaan 10 en 250 μ l (1.7 mmol) TMEDA in 10 ml hexaan werd bij -78°C 2 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Na 20 minuten roeren bij kamertemperatuur werd afgekoeld tot -50°C en SO₂ ingeleid. Het opwerken geschiedde als beschreven voor sulfine 17. D.m.v. een zuur-base extractie werd 22 mg thiofenol geïsoleerd. Vervolgens werd het sulfine 23 met behulp van dunnelaagchromatografie gezuiverd (silicagel, CH₂Cl₂), opbrengst 33 mg (15%). IR: ν (CSO) 1080 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 0.60-1.70 (m, 9H, *n*-Bu), δ 2.33 (t, 1H, CH₂, J 8 Hz) *Z*-isomeer; δ 2.84 (t, 1H, CH₂,

J 8 Hz) *E*-isomeer; δ 7.15-7.66 (m, 5H, aromatische protonen ppm). Ms m/e 240 (M^+ , 50%), 223 (M-17, 100%).

Ook werden in wisselende hoeveelheid de thiolester *n*-Bu CH₂C(=O)SPh (IR: ν (CO) 1680 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 0.72-1.90 (m, 9H, *n*-Bu), δ 2.30-2.61 (m, 2H, CH₂), δ 7.08-7.41 (m, 5H, aromatische protonen) ppm) en het geprotoneerd additieprodukt *n*-Bu CH₂CH(SiMe₃)SPh (NMR (CDCl₃): δ 0.68-1.70 (*n*-BuCH₂, 11H, m), δ 2.67 (t, 1H, CH, J 7.5 Hz), δ 6.80-7.52 (m, 5H, aromatische protonen) ppm) gevonden.

3,4-Dihydro-2-*t*-butyl-1(2H)naftaleenthion S-oxide 24 en 3,4-dihydro-2-*t*-butyl-1(2H)naftalenon 25. Aan een oplossing van 0.2 g (1.0 mmol) vinylsilaan 11 en 250 μ l (1.7 mmol) TMEDA in 10 ml hexaan werd bij kamertemperatuur 2 mmol *t*-BuLi in pentaan toegevoegd. Na 10 minuten roeren werd afgekoeld tot -78°C en SO₂ ingeleid (-78°C + 20°C). De opwerkprocedure was dezelfde als beschreven voor sulfine 17. Het sulfine 24 en het keton 25 werden gezuiverd met behulp van dunnelaag-chromatografie (silicagel, tolueen), opbrengst sulfine 79 mg (33%), olie; opbrengst keton 50 mg (25%), olie.

Spektra van sulfine 24: IR: ν (CSO) 1082 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), δ 1.48-3.00 (m, 4H, CH₂-CH₂), δ 3.92 (t, 1H, CH, J 7.5 Hz), δ 6.97-7.42 (m, 4H, aromatische protonen) ppm. Ms m/e 234 (M^+ , 4%), 178 (M-56, 100%).

Spektra van keton 25: IR: ν (CO) 1680 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 1.11 (s, 9H, *t*-Bu), δ 1.67-2.45 (m, 4H, CH₂-CH₂), δ 2.82-3.09 (m, 1H, CH), δ 7.03-8.03 (m, 4H, aromatische protonen) ppm. Volgens het GC/MS-spektrum was er sprake van één verbinding, m/e: 202 (M^+ , 1%), 146 (M-56, 100%).

Werd een ongezuiverd mengsel van dit sulfine en keton gedurende 2½ uur in benzeen bestraald, dan werd in 33% opbrengst keton 25 geïsoleerd.

3,4-Dihydro-2-*n*-butyl-1(2H)naftalenon 28. De synthese en zuivering van dit keton verliep op dezelfde wijze als be-

schreven voor sulfine 24 en keton 25, opbrengst 58 mg (30%). IR: ν (CO) 1680 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.79-1.69 (m, 9H, *n*-Bu), δ 1.67-2.61 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), δ 2.95 (t, 1H, CH , J 7 Hz), δ 7.06-8.09 (m, 4H, aromatische protonen) ppm. Volgens het GC/MS-spektrum was er sprake van één verbinding, m/e 202 (M^+ , 1%), 146 (M-56, 100%).

2,2-Dimethylpropyl(fenyl)sulfine 26 en 2,2-dimethylpropyl(fenyl)keton 27. (*t*- $\text{BuCH}_2\text{C(=SO)Ph}$ respectievelijk *t*- $\text{BuCH}_2\text{C(=O)Ph}$). Aan een oplossing van 0.176 g (1.0 mmol) vinylsilaan 12 en 250 μl (1.7 mmol) TMEDA in 10 ml hexaan werd bij kamertemperatuur 2 mmol *t*-BuLi in pentaan toegevoegd. Na 10 minuten roeren werd afgekoeld tot -78°C en SO_2 in de oplossing geleid ($-78^\circ \rightarrow 20^\circ\text{C}$). De procedure was verder dezelfde als beschreven voor sulfine 17, opbrengst sulfine 26 60 mg (29%), olie; opbrengst keton 27 31 mg (17%), olie (na zuivering met behulp van silicagel dunnelaagchromatografie met tolueen als loopmiddel).

Spektra van sulfine 26: IR: $\nu(\text{CSO})$ $1060, 1075\text{ cm}^{-1}$. NMR (CDCl_3): δ 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), δ 3.18 (s, 2H, CH_2), δ 7.27-7.85 (m, 5H, aromatische protonen) ppm. MS m/e 208 (M^+ , 12%), 176 (M-32, 26%), 152 (M-56, 100%).

Spektra van keton 27: IR: ν (CO) 1680 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.06 (s, 9H, *t*-Bu), δ 2.81 (s, 2H, CH_2), δ 7.26-8.05 (m, 5H, aromatische protonen) ppm. Volgens het GC/MS-spektrum was er sprake van één verbinding, m/e 176 (M^+ , 10%), 120 (M-56, 50%), 105 (M-71, 100%).

Werd een ongezuiverd mengsel van dit sulfine en keton gedurende $2\frac{1}{2}$ uur in benzeen bestraald, dan werd in 33% opbrengst keton 27 geïsoleerd.

n-Pentyl(fenyl)keton 29 (*n*- $\text{BuCH}_2\text{C(=O)Ph}$). De synthese en zuivering van dit produkt verliep op dezelfde wijze als beschreven voor sulfine 26 en keton 27, opbrengst 74 mg (42%). IR: ν (CO) 1680 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.76-1.93 (m, 9H, *n*-Bu), δ 3.92 (t, 2H, CH_2 , J 7.5 Hz), δ 7.25-8.00 (m, 5H,

aromatische protonen) ppm. Volgens het GC/MS-spektrum was er sprake van één verbinding: m/e 176 (M^+ , 1%), 120 (M-56, 52%), 105 (M-71, 100%).

4.5. REFERENTIES

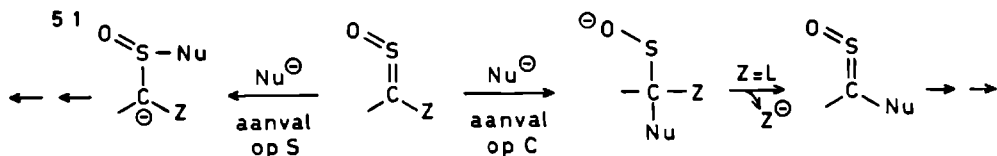
1. De inhoud van dit hoofdstuk werd reeds gepubliceerd: M. van der Leij en B. Zwanenburg, *Tetrahedron Letters* 1978, 3383.
2. L.F. Cason en H.G. Brooks, *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 4582 (1952); *J. Org. Chem.* 19, 1278 (1954).
3. R.F. Cunico, *J. of Organomet. Chem.* 60, 219 (1973).
4. T.H. Chan, E. Chang en E. Vinokur, *Tetrahedron Letters* 1970, 1137.
5. a. P.F. Hudrlik en D. Peterson, *Tetrahedron Letters* 1974, 1133.
b. B. Stipanovic en H. Pines, *J.C.S. Chem. Comm.* 1969, 1361.
6. T.H. Chan en E. Chang, *J. Org. Chem.* 39, 3264 (1974).
7. D. Seebach, R. Bürstinghaus, B.T. Gröbel en M. Kolb, *Liebigs Ann. Chem.* 1977, 830.
8. B.T. Gröbel en D. Seebach, *Chem. Ber.* 110, 852 (1977).
9. G. Stork en E. Colvin, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 2080 (1971); J.J. Eisch en J.T. Trainor, *J. Org. Chem.* 28, 487 (1963).
10. T.H. Chan, A. Baldassarre en D. Massuda, *Synthesis* 1976, 801.
11. J.E. Stemke, A.R. Chamberlin en F.T. Bond, *Tetrahedron Letters* 1976, 2947.
12. R.H. Shapiro, M.F. Lipton, K.J. Kolonko, R.L. Buswell en L.A. Capuan, *Tetrahedron Letters* 1975, 1811.
13. A.R. Chamberlin, J.E. Stemke en F.T. Bond, *J. Org. Chem.* 43, 147 (1978).
14. R. West en G.A. Gornowicz, *J. of Organomet. Chem.* 28, 25 (1971).

15. B. Zwanenburg, L. Thijs en A. Tangerman, *Tetrahedron* 27, 1731 (1971).
16. T.M. Dolak en T.A. Bryson, *Tetrahedron Letters* 1977, 1961.
17. E.J. Corey en D. Seebach, *J. Org. Chem.* 31, 4097 (1966); W. Parham, M. Kalnius en D. Theissen, *J. Org. Chem.* 27, 2798 (1962); T. Cohen en W.M. Daniewski, *Tetrahedron Letters* 1978, 2991; Zie ook P. Brownbridge en S. Warren, *J.C.S. Perkin I* 1977, 2272.
18. R.G. Pearson, "Hard and Soft Acids and Bases", Dowdon, Hutchinson and Ross Inc. 1973.
19. *Organikum*, 9e druk, blz. 205. (zie ook diskussie hfst. 5)
20. G.H. Posner en D.J. Brunelle, *J. Org. Chem.* 38, 2747 (1973).
21. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, *Rec. Trav. Chim.* 95, 37 (1976).
22. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, *Rec. Trav. Chim.* 95, 202 (1976).
23. K. Schank, R. Wilmes en G. Ferdinand, *Int. J. Sulfur Chem.* 8, 397 (1973).
24. B. Zwanenburg en J. Strating, *Quart. Rep. Sulfur Chem.* 5, 79 (1970).

THIOFIELE REAKTIES VAN SULFINEN MET α -GEFUNKTIONALISEERDE CARBANIONEN

5.1. INLEIDING

Reakties van sulfinen met nucleofiele reagentia kunnen plaatsvinden aan het sulfine-zwavelatoom (thiofiele reaktie) of aan het sulfine-koolstofatoom (carbofiele reaktie). Uit de tot nu toe bestudeerde reakties (zie § 1.3.) blijkt, dat het reactieverloop waarschijnlijk in belangrijke mate afhankelijk is van de substituenten aan het sulfine-koolstofatoom. In het geval er zich een goede leaving-group aan dit atoom bevindt (Schema 5.1, $Z=L$), kan een carbofiele reaktie leiden tot een gesubstitueerd sulfine. Een voorbeeld hiervan is de vervanging van het chlooratoom in chloorfenylsulfine door een thiofenylgroep¹ (zie § 1.3, Schema 1.23).



Bij een thiofiele reaktie ontstaat in eerste aanleg een α -sulfinylcarbanion^{2,3} of, wanneer $Z = SR$, een anion van een dithioacetaalmonoxide⁴, welke ieder voor zich volgreakties kunnen ondergaan. Het laatstgenoemde type carbanionen speelt een belangrijke rol bij de zogenaamde nucleofiele acylering. Door ze in reaktie te brengen met elektrofile reagentia en vervolgens de op deze wijze gevormde dithioacetaalmonoxiden te demaskeren (onder zure omstandigheden) ontstaan carbonylverbindingen⁴ (zie § 1.3, Schema 1.22).

Toen het onderzoek, beschreven in dit hoofdstuk, werd

gestart, was slechts een gering aantal typen nucleofiele reagentia met sulfinen in reactie gebracht²⁻⁴ (zie § 1.3). Om meer inzicht te verkrijgen in de factoren die de reacties van sulfinen met nucleofielen zouden kunnen bepalen, was het van belang meerdere typen bij het onderzoek te betrekken. De keuze viel hierbij op α -gefunctionaliseerde carbanionen, omdat hiermee een vrij grote variatie in nucleofiliciteit kan worden verkregen. In dit hoofdstuk zullen de anionen worden besproken die een thiofiele reactie vertonen. Om redenen die in de discussie nader zullen worden toegelicht, wordt de pKa-waarde van het gekonjugeerde zuur van het anion (voortaan aan te duiden als "pKa") als een maat voor de nucleofiliciteit genomen.

Er werden drie typen sulfinen onderzocht, namelijk een diarylsulfine, een aryl(arylthio)sulfine en een aryl(arylsulfonyl)sulfine.

5.2. RESULTATEN

Als diarylsulfine werd het gemakkelijk te bereiden di-*p*-tolylsulfine 1 gekozen. Het als eerste bestudeerde reagens, het anion van dimethylsulfoxide (dmsylnatrium)⁵ gaf, wanneer één equivalent ervan aan sulfine 1 werd toegevoegd, vrijwel geen produktvorming te zien. Echter, wanneer drie equivalenten van het anion werden ingezet, werd na opwerken disulfoxide 4 in een goede opbrengst verkregen als een mengsel van twee diastereomeren (zie Tabel I). Oxidatie van dit addukt leverde het goed te karakteriseren disulfon $\text{ToI}_2\text{CHSO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$ 5 op.

Bij de reactie van di-*p*-tolylsulfine 1 met het anion van acetonitril⁶ bleek het noodzakelijk te zijn dat een overmaat van de base natriumamide aanwezig was. Aldus werd het α -cyanosulfoxide 6 in een goede opbrengst verkregen (zie Tabel I). Deze reactie vereiste de nodige experimentele zorg in verband met de notoire instabiliteit van het α -cyano-carbanion. Het bleek noodzakelijk dit anion, direkt na

vorming, toe te voegen aan het sulfine, daar anders geen addukt kon worden geïsoleerd.

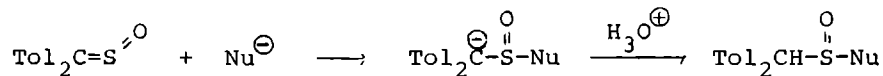
De reactie van di-*p*-tolylsulfine met het enolaat van *N,N*-diethyl boterzuuramide⁷ resulteerde in een redelijke opbrengst aan sulfoxide 7. Het bleek in deze reactie niet nodig een overmaat van het reagens te gebruiken. Evenmin was dit het geval in de reactie van het dianion van boterzuur met sulfine 1. Het sulfoxide 8 kon in goede opbrengst worden geïsoleerd. Voor de bereiding van dit dianion werd gebruik gemaakt van het lithium diisopropylamide (LDA). Deze doorgaans niet-nucleofiele base⁹ reageerde eveneens met di-*p*-tolylsulfine en wel tot het sulfinamide 9 (zie Tabel I).

Het verloop van de reacties van di-*p*-tolylsulfine met α -sulfonylcarbanionen bleek erg afhankelijk te zijn van de reactie-omstandigheden. Aanvankelijk werden bij de reactie van het sulfine met één equivalent TolSO₂CH₂Li¹⁰ de uitgangsstoffen teruggewonnen (+ 1 uur reaktietijd). Wanneer echter de reactie werd uitgevoerd in aanwezigheid van twee equivalenten kalium *tert*-butoxide, dan werd sulfoxide 10 in 61% opbrengst verkregen. Indien de toevoeging van deze base achterwege werd gelaten en na zes uur roeren bij kamertemperatuur methyljodide werd toegevoegd, werd na in totaal 18 uur roeren een produkt geïsoleerd, dat kon worden gekarakteriseerd als 1,1-di-*p*-tolyl-2-*p*-tolylsulfonyletheen 11. AdamantaanthionS-oxide gaf met dit anion onder dezelfde kondities het overeenkomstige sulfon *p*-tolylsulfonylmethyleenadamantaan 12 (Ad = CHSO₂Tol).

De reactie van het anion van isopropyl-*p*-tolylsulfon¹¹ met sulfine 1 gaf een ander beeld te zien. In 50% opbrengst werd 2-methyl-1,1-di-*p*-tolylpropeen 16 verkregen. Wanneer het reaktiemengsel werd opgewerkt met methyljodide, werd naast verbinding 16 ook methyl-*p*-tolylsulfon (TolSO₂Me) geïsoleerd.

Tot slot werd het di-*p*-tolylsulfine in reactie gebracht met twee *gem*-dianionen. Het dianion van benzylcyanide (bereid door toevoeging van twee equivalenten *n*-BuLi aan benzyl-

TABEL I



Reagens	Nucleofiel	"pKa"	Produkt	Opbrengst (%)
CH ₃ SOMe/NaH	NaCH ₂ SOMe	35	<u>4</u> Tol ₂ CHS(O)CH ₂ SOMe	80
CH ₃ CN/NaNH ₂	NaCH ₂ CN	31	<u>6</u> Tol ₂ CHS(O)CH ₂ CN	75
EtCH ₂ C(O)NEt ₂ / <i>n</i> -BuLi	EtC(Li)HC(O)NEt ₂	27	<u>7</u> Tol ₂ CHS(O)CH(Et)C(O)NEt ₂	55
EtCH ₂ COOH/LDA	EtC(Li)HCOOLi	25	<u>8</u> Tol ₂ CHS(O)CH(Et)COOH	73
HN(<i>i</i> -Pr) ₂ / <i>n</i> -BuLi	LiN(<i>i</i> -Pr) ₂	36	<u>9</u> Tol ₂ CHS(O)N(<i>i</i> -Pr) ₂	50
CH ₃ SO ₂ Tol/ <i>n</i> -BuLi/KOtBu	KCH ₂ SO ₂ Tol	29	<u>10</u> Tol ₂ CHS(O)CH ₂ SO ₂ Tol	61
CH ₃ SO ₂ Tol/ <i>n</i> -BuLi	LiCH ₂ SO ₂ Tol	29	<u>11</u> Tol ₂ C=CHSO ₂ Tol	60
Me ₂ CHSO ₂ Tol/ <i>n</i> -BuLi	Me ₂ CLiSO ₂ Tol	31	<u>16</u> Tol ₂ C=CMe ₂	50
PhCH ₂ CN/ <i>n</i> -BuLi	PhCLi ₂ CN		<u>17</u> Tol ₂ C=C(Ph)CN	80
PhCH ₂ SO ₂ Ph/ <i>n</i> -BuLi	PhCLi ₂ SO ₂ Ph		<u>18</u> Tol ₂ CHS(O)CH(SO ₂ Ph)Ph	28
			<u>19</u> Tol ₂ C=CHPh	14

Tol = *p*-MeC₆H₄

cyanide)¹² gaf met sulfine 1 aanleiding tot de vorming van 1-fenyl-22-di-*p*-tolyletheencarbonitril 17.

Een poging om het dianion van benzylfenylsulfon¹² op soortgelijke wijze in reactie te brengen, resulteerde niet in het verwachte sulfon Tol₂C=C(Ph)SO₂Ph, maar in het additieprodukt 18 (28%) en het alkeen 19 (14%). Het vermoeden bestaat, dat het laatstgenoemde produkt afkomstig is van de reactie van het mono-anion van benzylfenylsulfon met di-*p*-tolylsulfine, omdat de vorming van het dianion niet volledig is verlopen.

De carbanionen van cyclohexanon (bereid met behulp van LDA), ethylacetaat (bereid met behulp van LDA), *t*-butylacetaat (bereid met behulp van LDA) en malonzuur diethylester (bereid met behulp van natriumhydride) konden niet in reactie worden gebracht met di-*p*-tolylsulfine 1. Steeds werden de uitgangsstoffen teruggewonnen.

Een aantal van de reeds genoemde α -gefunktionaliseerde carbanionen werd ook in reactie gebracht met *p*-tolyl(fenylthio)sulfine 2 en *p*-tolyl(fenylsulfonyl)sulfine 3. De resultaten van deze reacties zijn samengevat in de tabellen II en III. De reactie-omstandigheden zijn dezelfde als beschreven voor de reacties met di-*p*-tolylsulfine. Uit deze

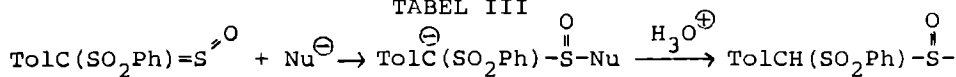
TABEL II

$$\text{TolC(SPh)=S}^{\text{O}} + \text{Nu}^{\ominus} \rightarrow \text{Tol}\overset{\ominus}{\text{C}}(\text{SPh})-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}-\text{Nu} \xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}} \text{TolCH(SPh)}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}-\text{Nu}$$

Nucleofiel	"pKa"	Produkt	Opbr. (%)
NaCH ₂ SOMe	35	<u>20</u> TolCH(SPh)S(O)CH ₂ SOMe	35
EtC(Li)HC(O)NEt ₂	27	<u>21</u> TolCH(SPh)S(O)CH(Et)C(O)NEt ₂	60
LiN(<i>i</i> -Pr) ₂	36	<u>22</u> TolCH(SPh)S(O)N(<i>i</i> -Pr) ₂	43
KCH ₂ SO ₂ Tol	29	<u>23</u> TolCH(SPh)S(O)CH ₂ SO ₂ Tol	59

Tol = *p*-MeC₆H₄

TABEL III



Nucleofiel	"pKa"	Produkt	Opbr. (%)
EtC(Li)HC(O)NEt ₂	27 <u>24</u>	TolCH(SO ₂ Ph)S(O)CH(Et)C(O)NEt ₂	34
EtC(Li)HCOOLi	25 <u>25</u>	TolCH(SO ₂ Ph)S(O)CH(Et)COOH	55
LiN(<i>i</i> -Pr) ₂	36 <u>26</u>	TolCH(SO ₂ Ph)S(O)N(<i>i</i> -Pr) ₂	16
LiCH ₂ SO ₂ Tol	29 <u>27</u>	TolCH(SO ₂ Ph)S(O)CH ₂ SO ₂ Tol	24

Tol = *p*-MeC₆H₄

tabellen blijkt dat de additiereacties van de sulfinen 2 en 3 een minder gunstig beeld vertonen dan die van di-*p*-tolylsulfine 1. De veelal lagere opbrengsten aan produkt zijn vermoedelijk het gevolg van de instabiliteit van deze verbindingen en niet zo zeer van het feit, dat deze sulfinen minder ontvankelijk zouden zijn voor een thiofiele aanval. De uit sulfine 2 verkregen produkten zijn dithioacetaalmonoxiden, een klasse van verbindingen waarvan bekend is, dat ze zeer gevoelig is voor zure hydrolyse¹³.

5.3. DISKUSSIE

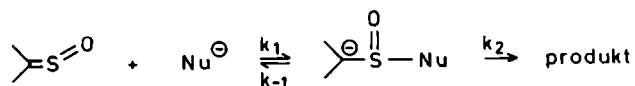
Voor de korrelatie van de reacties van een bepaald substraat met diverse nucleofiele reagentia is een nadere omschrijving van het begrip nucleofiliciteit nodig. De vier-parameter vergelijking, die in 1954 door Edwards voor dergelijke korrelaties werd opgesteld, luidt als volgt: $\log(k/k_0) = \alpha E_n + \beta H^{14,15,16}$. Hierin zijn *k* en *k*₀ de snelheidskonstanten van de reacties van het nucleofiel reagens met het substraat respektievelijk met water. α en β zijn karakteristieke grootheden voor het beschouwde substraat. *E*_n is een parameter die is gerelateerd aan de polariseerbaarheid van het nucleofiel en *H* geeft via de relatie $H = pK_a + 1.74$ de bijdrage van de basiciteit weer. Deze Edwards-vergelijking is op te vatten als een gemodificeerde

Brønsted-vergelijking¹⁷, waarin de bijdrage van de polariseerbaarheid is opgenomen. De vergelijking geeft geen reenschap van invloeden van oplosmiddel (protisch, aprotisch, polair, apolair) en sterische hindering¹⁸.

In het hier beschreven onderzoek hebben we vrijwel uitsluitend te maken met koolstof-nucleofielen, waarvan gesteld kan worden dat zij nagenoeg dezelfde polariseerbaarheid bezitten. Dit betekent dat de E_n -term als konstant mag worden beschouwd, en dat derhalve de Edwards-vergelijking geschreven mag worden als $\log(k/k_0) = \beta \cdot pK_a + \text{konstante}$. Met andere woorden de pK_a -waarden van de gekonjugeerde zuren van de structureel verwante nucleofielen ("pKa") kunnen als maat voor de nucleofiliciteit worden genomen^{15,16}.

De reactie van sulfinen met nucleofiele reagentia kan algemeen worden geformuleerd op de wijze zoals is weergegeven in Schema 5.2. Teneinde de resultaten met de diverse

5.2



carbanionen te kunnen bespreken, is het zinvol de nucleofielen die met di-*p*-tolylsulfine in reactie zijn gebracht in de volgende drie klassen te verdelen:

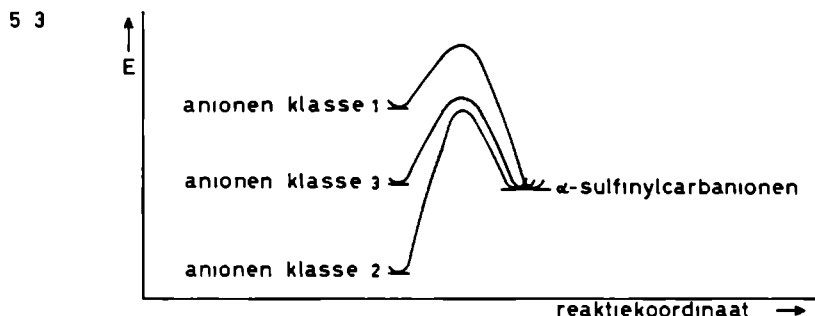
Klasse 1: Sterk basische (nucleofiele) carbanionen zoals alkyllithium en fenyllithium, waarvan de "pKa"-waarden veel groter zijn dan die van α -sulfinylcarbanionen ("pKa" ~ 26). Voor deze reagentia geldt $k_1 \gg k_{-1}$.

Klasse 2: Carbanionen van cyclohexanon ("pKa" 16)¹⁹, malonzure diethylester ("pKa" 13)¹⁹, die een veel lagere "pKa"-waarde bezitten dan die van α -sulfinylcarbanionen (k_1 zeer klein).

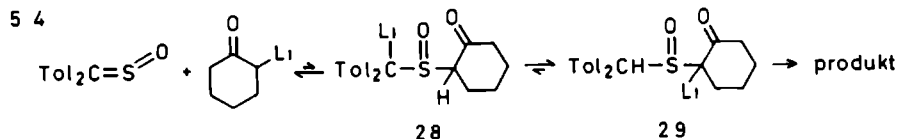
Klasse 3: Carbanionen, waarvan de "pKa"-waarden in dezelfde orde van grootte liggen als die van α -sulfinylcarbanionen ($k_1 \sim k_{-1}$). Hiertoe behoren de anionen van acetonitril, dimethylsulfoxide, de boterzuur-

derivaten en de alkylsulfonen.

Het gedrag van deze drie klassen nucleofielen ten opzichte van di-*p*-tolylsulfine is in de energiediagrammen van Schema 5.3 aanschouwelijk weergegeven (de hoogte van de aktiveringsenergie en de plaats van de overgangstoestand op de reaktiekoördinaat zijn willekeurig gekozen. Uitgangspunt bij de opzet van deze diagrammen is, dat de produktanionen steeds α -sulfinylcarbanionen zijn en dus vrijwel hetzelfde energieniveau zullen bezitten).



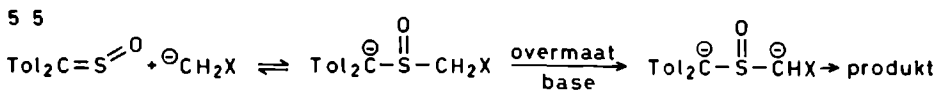
De nucleofielen van klasse 1, zoals bijvoorbeeld *n*-butyllithium en fenyllithium, zullen snel aan het sulfine adderen, waarbij $k_1 \gg k_{-1}$. Ingeval we het sulfine laten reageren met een nucleofiel uit klasse 2 wordt in het geheel geen reactie waargenomen. Immers, wanneer wel een additie aan het sulfine zou hebben plaatsgevonden, zou dit produkt-anion 28 onmiddellijk een 1,3-protonverschuiving kunnen ondergaan tot een door twee zuigende groepen gestabiliseerd carbanion 29 (Schema 5.4). Onder de gekozen om-



standigheden is de aktiveringsenergie voor een additie-
reactie aan het sulfine te hoog.

De reacties van di-*p*-tolylsulfine met carbanionen uit klasse 3 zullen evenwichtsreacties zijn ($k_1 \approx k_{-1}$). Een ver-

schuiving van dit evenwicht naar de zijde van het additie-
 produkt kan worden bewerkstelligd door toevoeging van extra
 base. Het aanvankelijk gevormde addukt-anion (een α -sulfinyl-
 carbanion) wordt in de vorm van een dianion 30 aan het even-
 wicht onttrokken (Schema 5.5). Een aanwijzing dat er inder-
 daad sprake is van een dianion, vormt de reactie waarin

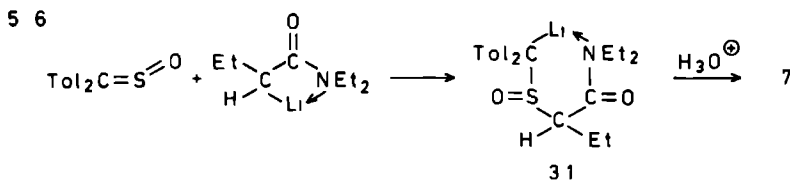


X = SOMe, CN, SO₂Tol

30

di-*p*-tolylsulfine werd behandeld met het anion van methyl-
p-tolylsulfon in aanwezigheid van twee equivalenten kalium
tert-butoxide. Na protonering met CD₃COOD bleek er volgens
 het ¹H-NMR-spektrum in het additieprodukt 1.4D per mol te
 zijn ingebouwd.

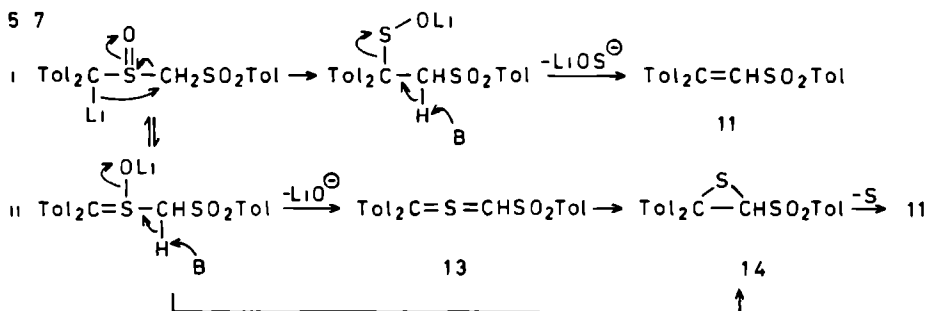
Op grond van hun "pKa"-waarden behoren het lithium-
 enolaat van N,N-diethyl boterzuuramide en het dianion van
 boterzuur gerangschikt te worden in klasse 3. Toch bleek
 het niet noodzakelijk bij de reacties met deze nucleofielen
 een overmaat reagens toe te voegen om de reactie te laten
 aflopen via het dianion. Koördinatie-effekten zoals die in
 Schema 5.6 zijn weergegeven, zijn vermoedelijk verantwoorde-



lijk voor het gedrag van deze nucleofielen. Enerzijds neemt
 namelijk het nucleofiel karakter toe door koördinatie van
 het lithumatoom met het amidestikstofatoom²⁰, anderzijds
 zorgt een dergelijke koördinatie voor een stabilisatie
 van het produkt-anion 31 (verlaging van het energieniveau
 van het α -sulfinylcarbanion in Schema 5.3) met als eind-
 resultaat een gunstige ligging van het additie-evenwicht.

De reactie van di-*p*-tolylsulfine met het anion van methyl-*p*-tolylsulfon (Li^+ als kation en geen extra base kalium *tert*-butoxide toegevoegd) leidt tot het onverzadigde sulfon $\text{ToI}_2\text{C}=\text{CHSO}_2\text{ToI}$ 11. Evenzo ontstaat uit adamantaan-thion S-oxide het sulfon $\text{Ad}=\text{CHSO}_2\text{ToI}$ 12. De vorming van deze onverzadigde sulfonen kan op twee manieren worden verklaard (Schema 5.7).

5 7

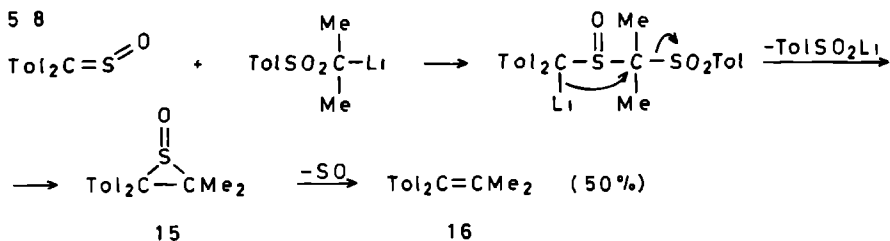


Ad i. Het primair gevormde adduukt legt om onder verbreking van een koolstof-zwavelbinding en vorming van een koolstof-koolstofbinding. Eliminatie van LiSO^\ominus onder invloed van het α -sulfonylcarbanion als base geeft dan produkt 11. Dit mechanisme werd ontleend aan de door Wallace *et al.*²¹ gegeven verklaring voor de vorming van stilbeen uit dibenzylsulfoxide onder invloed van een overmaat kalium *tert*-butoxide. Bewijzen werden door deze auteurs evenwel niet aangevoerd.

Ad ii. Een mesomere vorm van het primair gevormde α -sulfonylcarbanion kan onder invloed van het sulfonylcarbanion als base hetzij direkt, hetzij via thiocarbonylylide 13, episulfide 14 geven²², dat onder de reactie-omstandigheden zwavel verliest en overgaat in produkt 11. Deze verklaring werd ontleend aan het werk van Schlessinger *et al.*²³ die voor de vorming van stilbeen uit dibenzylsulfoxide onder invloed van een overmaat fenyllithium een soortgelijk mechanisme poneerden (opbrengst 80%). De isolatie van episulfiden (twee isomeren) wordt door genoemde auteurs als een ondersteuning voor dit mechanisme naar voren gebracht. In het onderhavige geval werden geen intermediaire pro-

dukten geïsoleerd. Toch gaat de voorkeur uit naar het tweede mechanisme, waarin een episulfide als intermediair fungeert. De gunstige invloed van de toevoeging van methyljodide op de opbrengst aan alkeensulfon is wellicht toe te schrijven aan het vermogen van dit reagens om aan episulfiden zwavel te kunnen onttrekken²⁴.

Opmerkelijk is de reactie van di-*p*-tolylsulfine met het anion van isopropyl-*p*-tolylsulfon, aangezien het primaire additieproduct geen zure protonen meer bezit en reacties als beschreven in Schema 5.7 niet kunnen optreden. De verklaring voor de vorming van 2-methyl-1,1-di-*p*-tolylpropaan 16 is weergegeven in Schema 5.8. Het primaire addukt-anion ondergaat een 1,3-eliminatiereactie, waarbij het epi-

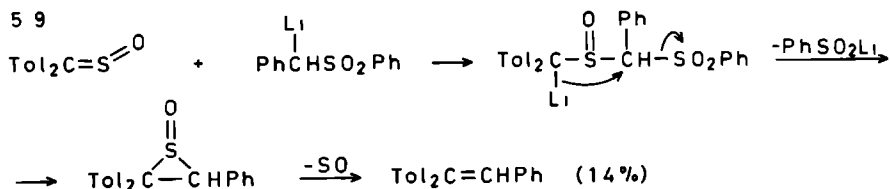


sulfoxide 15 ontstaat, dat spontaan zwavelmonoxide elimineert²⁵ onder vorming van alkeen 16. Deze reactie vertoont verwantschap met de Ramberg-Bäcklund-omlegging van α -halosulfonen²⁶, waarbij echter in dit geval een sulfinaat-anion als leaving group fungeert. Dit anion wordt na reactie met methyljodide, als methyl-p-tolylsulfon geïsoleerd.

De hier beschreven reactie bezit grote overeenkomst met de door Venier *et al.*³ beschreven reactie van thiofluorenon S-oxide met het trichloormethyl-carbanion. Ook hier wordt verondersteld dat het primaire addukt-anion een Ramberg-Bäcklund-omlegging ondergaat onder vorming van een episulfoxide, dat vervolgens zwavelmonoxide extrudeert, waarbij 9-dichloormethyleenfluoreen ontstaat (zie Hoofdstuk 1, Schema 1.19). De in Schema 5.8 aangegeven 1,3-eliminatiereactie heeft tot gevolg dat het primaire additie-

evenwicht naar de produktzijde afloopt. Hier is dus sprake van een derde type verschuiving van het additie-evenwicht.

Op analoge wijze kan de vorming van 1-fenyl-2,2-di-*p*-tolyletheen 19 bij de reactie van het dianion van benzyl-fenylsulfon met di-*p*-tolylsulfine worden verklaard. Zoals reeds in § 5.2 werd opgemerkt, was de vorming van het gewenste dianion vermoedelijk slechts ten dele geslaagd. Het zodoende eveneens aanwezige monoanion reageert op de wijze als in

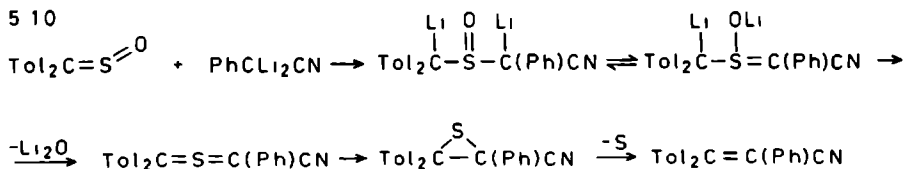


19

Schema 5.9 is weergegeven tot alkeen 19. De Ramberg-Bäcklund-reactie wordt door de fenylgroep aan het α -sulfonyl-koolstofatoom in positieve zin beïnvloed²⁷.

Ook in de reacties van het anion van methyl-*p*-tolylsulfon met di-*p*-tolylsulfine bleek deze Ramberg-Bäcklund-reactie in geringe mate op te treden. In kleine hoeveelheid (7%) werd het 1,1-di-*p*-tolyletheen ($\text{Tol}_2\text{C}=\text{CH}_2$) geïsoleerd.

Een reactie die nauw aansluit bij de in Schema 5.7 weergegeven reactie van het anion van methyl-*p*-tolylsulfon met di-*p*-tolylsulfine, vormt die met het dianion van benzylcyanide. In eerste instantie ontstaat bij de thiofiële additie een 1,3-dianion (Schema 5.10). Een omlegging hier-



32

17

van, op analoge wijze als verondersteld in Schema 5.7ii, leidt direkt of indirekt via thiocarbonylylide 32 tot een episulfide. Verlies van zwavel geeft dan het onverzadigde nitril 17. Wanneer dit resultaat wordt vergeleken met dat van de reactie van di-*p*-tolylsulfine met het anion van acetonitril, waarbij het primaire addukt-anion met overmaat base wordt omgezet in een dianion, echter nu met Na⁺ als tegenion, dan valt het op dat het reactieverloop in sterke mate lijkt te worden bepaald door de aard van het kation. Is dit lithium dan vindt er een omlegging plaats van het intermediaire dianion (Schema 5.10); met het natrium-ion daarentegen ondergaat het dianion geen omleggingsreactie (Schema 5.5).

Voor de reacties van di-*p*-tolylsulfine met het anion van methyl-*p*-tolylsulfon wordt een soortgelijke afhankelijkheid gekonstateerd. Wanneer de reactie wordt uitgevoerd in aanwezigheid van twee equivalenten kalium *tert*-butoxide dan wordt een dianion gevormd (met K⁺ als tegenion), dat niet omlegt (Schema 5.5). Wanneer daarentegen uitsluitend *n*-butyllitium als base wordt gebruikt, vindt er wel een omlegging plaats (Schema 5.7). Dit verschil in gedrag dient wellicht te worden toegeschreven aan de mate van kovalentie van de metaal-zuurstofbinding²⁸. Voor de omlegging volgens Schema 5.7ii is het nodig dat LiO⁻ als fragment wordt uitgestoten. Een dergelijke eliminatie is voor het geval waarin K⁺ als tegenion fungeert zeer onwaarschijnlijk vanwege het sterk ionisch karakter van de kalium-zuurstofbinding.

Zoals in § 5.2. werd vermeld, reageerden de sulfinen 2 en 3 over het algemeen minder goed dan werd verwacht. Immers, met name in de reactie van nucleofielen met het sulfonyl-gesubstitueerde sulfine 3 wordt in de additiestap een carbanion gevormd dat aanmerkelijk beter is gestabiliseerd dan het carbanion dat wordt gevormd in de reactie met di-*p*-tolylsulfine²⁹. Vermoedelijk vormt de instabiliteit van de gevormde produkten de belangrijkste reden van de

geringe opbrengsten. Het is evenwel ook mogelijk dat bij deze sulfinen eveneens een carbofiele reactie optreedt, waardoor uiteraard de vorming van de thiofiele additieproducten ongunstig wordt beïnvloed. Dit facet zal nader in hoofdstuk 7 worden uitgewerkt.

5.4. EXPERIMENTEEL GEDEELTE

De algemene opmerkingen vermeld in § 2.4. en § 3.4. gelden eveneens voor de hierna genoemde experimenten.

5.4.1. *Synthese van sulfinen*

Di-*p*-tolylsulfine 1 werd bereid³⁰ door oxidatie van *p,p'*-dimethylthiobenzofenon met *m*-CPBA, smpt. 90° (lit. 91°). Het *p,p'*-dimethylthiobenzofenon werd gemaakt uit het overeenkomstige keton door reactie met P₂S₅ volgens de methode van Scheeren *et al.*³¹.

Adamantaanthion S-oxide werd bereid³² door oxidatie van het adamantaanthion met *m*-CPBA, smpt. 130° (lit.³² 130°). Het thion werd uit het overeenkomstige keton verkregen door reactie met P₂S₅ volgens Greidanus en Schwalm³³.

p-Tolyl(fenylthio)sulfine 2 (*E* + *Z*) werd gesynthetiseerd³⁴ door oxidatie van fenyl *p*-methyldithiobenzoaat met *m*-CPBA, smpt. *E*-isomeer 62-64°C (na kristallisatie uit ether). Deze dithioester werd bereid door een Friedel-Crafts reactie van fenylchloordithioformiaat en toluen³⁵.

p-Tolyl(fenylsulfonyl)sulfine 3 werd verkregen³⁴ uit sulfine 2 door oxidatie met twee equivalenten *m*-CPBA, smpt. (*E*-isomeer) 105-106°C (ether-pentaaan).

5.4.2. *Reacties van di-*p*-tolylsulfine 1 en adamantaanthion S-oxide*

Di-*p*-tolylmethyl(methylsulfinylmethyl)sulfoxide 4. Een suspensie van 0.3 g natriumhydride (NaH) in olie (50%) werd behandeld met pentaaan om de olie te verwijderen. Aan de aldus verkregen suspensie van 0.150 g (6.0 mmol) NaH in pentaaan werd met behulp van een injectiespuit 5 ml droge dimethyl-

sulfoxide (vers gedestilleerd van CaH_2) toegevoegd⁵. De temperatuur werd vervolgens op $60-70^\circ\text{C}$ gebracht (niet hoger dan 80°C , omdat dan ontleding optrad). Na 45 min werd dit reaktiemengsel afgekoeld tot kamertemperatuur en vervolgens met behulp van een injectiespuit toegevoegd aan een tot -78°C gekoelde oplossing van 0.484 g (2.0 mmol) di-*p*-tolylsulfine 1 in 20 ml THF. Het reaktiemengsel werd na 15 min op kamertemperatuur gebracht en na een uur uitgegoten in een verzadigde NH_4Cl -oplossing. De waterlaag werd twee keer geëxtraheerd met chloroform en de verzamelde chloroformlagen werden één maal gewassen met een verzadigde NH_4Cl -oplossing en drie maal met water (om DMSO te verwijderen). Nadat de chloroformlaag op MgSO_4 was gedroogd en vervolgens was ingedampt, werd het residu op een Al_2O_3 -plaat gechromatografeerd met een mengsel van *n*-butanol/benzeen 1/30 als loopvloeistof, opbrengst 0.51 g (80%), olie.

IR: ν (SO) 1045 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.26 (s, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.60 en 2.74 (s,s, verhouding 2:3, SOCH_3), δ 3.80 en 3.51 + 3.94 (br s, ABq, J 12.0 Hz, SOCH_2SO , 2 diastereomeren), δ 5.11 en 5.44 (s,s, verhouding 2:3, SOCHTol_2), δ 7.10-7.81 (m, 8H, aromatische protonen) ppm. Na oxidatie van 4 met twee equivalenten *m*-CPBA in CH_2Cl_2 werd het disulfon 5 verkregen. IR: ν (SO_2) 1125 en 1315 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.41 (s, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 3.31 (s, 3H, SO_2CH_3), δ 4.33 (s, 2H, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$), δ 6.16 (s, 1H, $\text{SO}_2\text{CHTol}_2$), δ 7.20-7.85 (m, 8H, aromatische protonen) ppm.

Di-*p*-tolylmethylsulfinyl-methylcyanide 6

Aan een suspensie van 0.312 g (8.0 mmol) NaNH_2 in vloeibare ammoniak³⁶ werd met behulp van een injectiespuit snel 0.3 ml (6.0 mmol) droge acetonitril (vers gedestilleerd van P_2O_5) toegevoegd⁶. Na 2 min werd eveneens snel, een oplossing van 0.242 g (1.0 mmol) di-*p*-tolylsulfine 1 in 5 ml THF aan die oplossing toegedruppeld. Nadat het koelbad verwijderd was en alle ammoniak verdampt was, werd aan het

reaktiemengsel voorzichtig een verzadigde NH_4Cl -oplossing toegevoegd. De waterlaag werd twee keer met ether geëxtraheerd en de verzamelde etherlagen werden een keer gewassen met een verzadigde NH_4Cl -oplossing en een keer met water. Nadat de etherische oplossing op MgSO_4 was gedroogd en vervolgens was ingedampt, werd het residu op een silicagelplaat gechromatografeerd met ether als loopvloeistof, opbrengst 0.220 g (75%), olie. IR: ν (SO) 1060; ν (CN) 2190 en 2250 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.41 (s, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 3.20 en 3.54 (q, 2H, J_{AB} 15.8 Hz, NCCH_2SO), δ 5.22 (s, 1H, SOCHTol_2), δ 7.11-7.70 (m, 8H, aromatische protonen) ppm.

N,N-Diethyl 1-(di-p-tolylmethylsulfinyl)propaancarbonzuuramide 7.

Aan een tot -78°C gekoelde oplossing van 0.179 g (1.25 mmol) N,N-diethylboterzuuramide in 5 ml THF werd 1.25 mmol $n\text{-BuLi}$ in hexaan toegevoegd⁷. Na 15 min werd een oplossing van 0.242 g (1.0 mmol) di-p-tolylsulfine 1 in 10 ml THF toegedruppeld. Het reaktiemengsel werd opgewarmd tot kamertemperatuur en vervolgens werd een verzadigde NH_4Cl -oplossing toegevoegd. De etherlaag werd van de waterlaag gescheiden. De waterlaag werd twee keer geëxtraheerd met ether en de verzamelde etherlagen werden een keer gewassen met een verzadigde NH_4Cl -oplossing en een keer met water. Nadat de etherische oplossing op MgSO_4 was gedroogd en vervolgens was ingedampt, werd het residu op een silicagelplaat gechromatografeerd met ether als loopvloeistof. Het product werd gekristalliseerd uit een mengsel van pet-ether 60-80 en chloroform, opbrengst 0.208 g (55%). IR (KBr): ν (SO) 1040, ν (CO) 1630 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 0.55-1.16 (m, 9H, CH_2CH_3), δ 1.26-2.10 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$), δ 2.23 en 2.29 (s,s, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.60-3.72 (m, 5H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N} + \text{SOCH(Et)C(O)NEt}_2$), δ 4.75 (s, 1H, SOCHTol_2), δ 7.00-7.67 (m, 8H, aromatische protonen) ppm. Analyse: C, 71.7, 71.7; H, 8.1, 8.1; N, 3.5, 3.4; S, 8.3, 8.3. Berekend voor $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}$:

C, 71.65; H, 8.10; N 3.63; S, 8.32%.

1-(di-p-tolylmethylsulfinyl)propaancarbonzuur 8

Aan een tot -20°C gekoelde oplossing van 0.25 g (2.5 mmol) diisopropylamine in 6 ml THF werd 2 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd en vervolgens na 15 min 0.088 g (1.0 mmol) boterzuur, opgelost in 5 ml THF⁸. Nadat nog 0.36 g (2.0 mmol) HMPA was toegedruppeld werd, na een half uur roeren, de aldus verkregen oplossing van het dianion van boterzuur bij -78°C toegedruppeld aan een oplossing van 0.242 g (1.0 mmol) di-p-tolylsulfine in 5 ml THF. Na een reaktietijd van een uur werd aan het reaktiemengsel 1 ml geconcentreerd HCl en vervolgens 50 ml water toegevoegd. De waterlaag werd twee keer geëxtraheerd met ether en de verzamelde etherlagen werden twee maal gewassen met een verzadigde NaHCO_3 -oplossing. Na aanzuren met verdund zoutzuur werd het carbonzuur uit de waterlaag geëxtraheerd met behulp van ether. De organische laag werd gedroogd (MgSO_4) en ingedampt. Het produkt werd gekristalliseerd uit een mengsel van chloroform en pet-ether 60-80, smpt. $143-146^{\circ}\text{C}$, opbrengst 0.240 g (73%). IR (KBr): ν (SO) 1045, ν (CO) 1615, ν (OH) ca. 3000 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 0.76-1.19 (m, 3H, CH_2CH_3), δ 1.19-2.20 (m, 2H, CH_3CH_2), δ 2.26 (s, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.82-3.33 (m, 1H, $\text{SOCH}(\text{COOH})\text{Et}$), δ 5.57 (s, 1H, SOCHTol_2), δ 7.03-7.67 (m, 8H, aromatische protonen), δ 10.40 (s, 1H, COOH) ppm. Analyse: C, 69.1; H, 6.8; S, 9.7. Berekend voor $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$. C 69.06; H, 6.72; S, 9.70%.

N,N-diisopropyl-di-p-tolylmethaansulfinamide 9

Aan een tot -20°C gekoelde oplossing van 0.202 g (2.0 mmol) diisopropylamine in 5 ml THF werd 2.0 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Na een half uur roeren werd deze oplossing met behulp van een injectiespuit toegedruppeld aan een tot -78°C gekoelde oplossing van 0.242 g (1.0 mmol) di-p-tolylsulfine in 10 ml THF. Na een reaktietijd van een half uur

werd aan het reaktiemengsel een verzadigde NH_4Cl -oplossing toegevoegd. De waterlaag werd twee keer geëxtraheerd met ether en de verzamelde etherlagen werden een keer gewassen met een verzadigde NH_4Cl -oplossing en een keer met water. Nadat de etherische oplossing op MgSO_4 was gedroogd en vervolgens was ingedampt, werd het residu op een silicagelplaat gechromatografeerd met CH_2Cl_2 als loopvloeistof, opbrengst 0.170 g (50%), olie. IR: ν (SO) 1060 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 0.81 (d, 6H, CH_3CHCH_3 , J 6.7 Hz), δ 1.33 (d, 6H, CH_3CHCH_3 , J 6.7 Hz), δ 2.34 (s, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 3.78 (quintet, 2H, CH_3CHCH_3 , J 6.7 Hz), δ 5.11 (s, 1H, SOCHTol_2), δ 7.03–7.63 (m, 8H, aromatische protonen) ppm.

Di-*p*-tolylmethyl(*p*-tolylsulfonylmethyl)sulfoxide 10

Aan een tot 0°C gekoelde oplossing van 0.170 g (1.0 mmol) methyl-*p*-tolylsulfon en 0.224 g (2.0 mmol) kalium *tert*-butoxide in 5 ml THF werd 1.0 mmol *n*-BuLi in hexaan en vervolgens na 15 min 0.36 g (2.0 mmol) HMPA toegevoegd. Na 10 min roeren werd dit reaktiemengsel met behulp van een injectiespuit toegedruppeld aan een tot -40°C gekoelde oplossing van 0.242 g (1.0 mmol) di-*p*-tolylsulfine in 10 ml THF. Na een uur roeren werd 0.5 ml gec. HCl en vervolgens 50 ml water toegevoegd. De waterige oplossing werd twee maal met ether geëxtraheerd en de verzamelde etherlagen werden twee maal gewassen met een verzadigde NH_4Cl -oplossing. De organische laag werd gedroogd op MgSO_4 en ingedampt. Het ruwe sulfon werd op silicagelplaten gechromatografeerd met ether als loopvloeistof, opbrengst 0.250 g (61%), olie. IR: ν (SO) 1060 , ν (SO_2) 1150 en 1325 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.26 (s, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.37 (s, 3H, $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 3.93 en 4.27 (q, 2H, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}$, J_{AB} 13 Hz), δ 5.08 (s, 1H, SOCHTol_2), δ 7.00–7.97 (m, 12H, aromatische protonen) ppm.

De gedeutereerde verbinding 10D werd verkregen door aan het reaktiemengsel (in dit geval werd van het carbanion van methylfenylsulfon uitgegaan) 1 ml CD_3COOD en vervolgens na 15 min 0.5 g (5 mmol) Na_2CO_3 toe te voegen. Het CD_3COONa werd

afgefiltreerd, waarna de oplossing werd ingedampt. Het residu werd gechromatografeerd zoals hierboven beschreven. NMR (CDCl_3): δ 2.32 (s, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 4.27 (s, 1H, CHD), δ 5.35 (s, 0.6H, SOCHTol_2), δ 7.16-8.23 (m, 13H, aromatische protonen) ppm.

1,1-Di-p-tolyl-2-p-tolylsulfonyletheen 11

Aan een oplossing van 0.34 g (2.0 mmol) methyl-p-tolylsulfon in 20 ml THF werd bij 0°C 2.0 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd¹⁰. Na een uur roeren werd een oplossing van 0.484 g (2.0 mmol) di-p-tolylsulfine in 20 ml THF toegedruppeld. Na een reaktietijd van drie uur bij 0°C werd een overmaat methyljodide aan deze oplossing toegevoegd, gevolgd door een geleidelijke verhoging van de temperatuur tot 20°C . Na een nacht staan werd aan het reactiemengsel een verzadigde NH_4Cl -oplossing toegevoegd. De waterlaag werd twee maal met ether uitgetrokken en de verzamelde etherlagen werden één maal met een verzadigde NH_4Cl -oplossing en één maal met water gewassen. Nadat de etherlaag was gedroogd op MgSO_4 en was ingedampt, werd het residu op een silicagelplaat gechromatografeerd met CH_2Cl_2 als loopvloeistof, opbrengst 0.434 g (60%). Het sulfon 11 werd gekristalliseerd uit een mengsel van pet-ether 60-80 / chloroform, smpt. $173-174^\circ\text{C}$. IR (KBr): ν (SO_2) 1140, 1300, 1310, ν (C=C) 1585 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.35 (s, 3H, $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.40 (s, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 6.90-7.70 (m, 13H, aromatische protonen + C=CH) ppm. Ms: m/e 362 (M^+ , 100%). Analyse: C, 76.0, 76.1; H, 6.0, 6.0; S, 8.6, 8.7. Berekend voor $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{SO}_2$: C 76.21; H, 6.12; S, 8.85%.

p-Tolylsulfonylmethyleenadamantaan 12

De synthese van dit sulfon vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor het sulfon 11. Hierbij werd uitgegaan van 0.364 g (2.0 mmol) adamantaanthion S-oxide en 0.34 g (2.0 mmol) methyl-p-tolylsulfon. Het produkt werd

gezuiverd met behulp van preparatieve dunnelaag chromatografie (silicagel, CH_2Cl_2), opbrengst 0.33 g (55%), en gekristalliseerd uit een mengsel van pet-ether 60-80/chloroform, smpt. 114-116°C. IR (KBr): ν (SO_2) 1140 en 1285, ν ($\text{C}=\text{C}$) 1615 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.61-2.20 (m, 14H, adamantylideen), δ 2.45 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 6.17 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), δ 7.20-7.91 (m, 4H, aromatische protonen) ppm. Ms: m/e 302 (M^+ , 100%). Analyse: C, 70.3, 70.4; H, 7.3, 7.4; S, 11.0, 10.7. Berekend voor $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}$: C, 71.49; H, 7.33; S, 10.60%.

2-Methyl-1,1-di-p-tolylpropeen 16

Aan een tot -78°C gekoelde oplossing van 0.396 g (2.0 mmol) isopropyl-p-tolylsulfon in 15 ml THF werd 2.0 mmol n-BuLi in hexaan toegevoegd¹¹. Na 45 min werd aan deze oplossing een oplossing van 0.484 g (2.0 mmol) di-p-tolylsulfine in 15 ml THF toegedruppeld. Het reaktiemengsel werd opgewarmd tot kamertemperatuur en zes uur geroerd. Vervolgens werd ca. 0.8 g (6.0 mmol) methyljodide toegedruppeld. Na een nacht staan werd aan het reaktiemengsel een verzadigde NH_4Cl -oplossing toegevoegd. De organische laag werd afgescheiden en twee maal gewassen met een verzadigde NH_4Cl -oplossing en één maal met water. Na drogen op MgSO_4 en indampen van de organische laag werd het residu gechromatografeerd op een silicagelplaat met CH_2Cl_2 als loopvloeistof, opbrengst 50%. De spektroskopische gegevens van het aldus verkregen alkeen 16 waren in overeenstemming met de literatuur³⁷. Het methyl-p-tolylsulfon werd eveneens op deze wijze geïsoleerd, en geïdentificeerd met behulp van NMR.

1-Tenyl-2,2-di-p-tolyletheencarbonitril 17

Aan een oplossing van 2.2 mmol n-BuLi (in hexaan) in 10 ml THF werd bij 0°C 0.117 g (1.0 mmol) benzylnitril toegevoegd¹². Na 45 min roeren bij 35°C werd deze oplossing toegedruppeld aan een tot -78°C gekoelde oplossing van 0.242 g (1.0 mmol) di-p-tolylsulfine in 10 ml THF. De op-

lossing werd langzaam opgewarmd tot kamertemperatuur, een nacht geroerd en vervolgens uitgegoten in een verzadigde NH_4Cl -oplossing. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd op MgSO_4 en ingedampt. Het ruwe produkt werd gekristalliseerd uit een mengsel van ether-hexaan, opbrengst 245 mg (80%), smpt. $172-174^\circ\text{C}$. IR (KBr): ν (C=C) 1610, ν (CN) 2190 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.25 en 2.36 (s,s, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 6.67-7.36 (m, 13H, aromatische protonen) ppm. Ms: m/e 309 (M^+ , 100%). Analyse: C, 88.9; H, 6.3; N, 4.4. Berekend voor $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}$: C, 89.28; H, 6.19; N, 4.53%.

Di-p-tolylmethyl(α -fenylsulfonyl-benzyl)sulfoxide 18 en 2-fenyl-1,1-di-p-tolyleetheen 19

Aan een oplossing van 0.232 g (1.0 mmol) benzylfenylsulfon in 10 ml THF werd bij 0°C 2.2 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd¹². Na een uur roeren werd de oranje oplossing afgekoeld tot -78°C en een oplossing van 0.242 g (1.0 mmol) di-p-tolylsulfine in 10 ml THF toegedruppeld. Het reactiemengsel werd opgewarmd tot kamertemperatuur, 2 uur geroerd en uitgegoten in een verzadigde NH_4Cl -oplossing. Na toevoegen van 50 ml ether werd de organische laag afgescheiden, gedroogd op MgSO_4 en ingedampt. Het residu werd gechromatografeerd op silicagelplaten met een mengsel van benzeen/chloroform 5/1 als loopmiddel, opbrengst aan sulfoxide 18 133 mg (28%), aan alkeen 19 41 mg (14%). Spektra van 18: IR: ν (SO) 1070, ν (SO_2) 1150 en 1325 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.25 en 2.36 (s,s,6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 4.48 en 4.64 (s, s, 1H, $\text{SOCH}_2\text{Tol}_2$), δ 6.67-7.60 (m, 19H, aromatische protonen + $\text{SOCH}_2(\text{SO}_2\text{Ph})\text{Ph}$) ppm. Ms: m/e 333 (3%), 211 (34%), 195 (100%). Spektra van 19: IR: ν (C=C) 1600 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.28 en 2.30 (s,s,6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 6.82-7.15 (m, 14H, aromatische protonen + $\text{C}=\text{CH}$) ppm. Ms: m/e 284 (M^+ , 100%).

5.4.3. *Reakties van p-tolyl(fenylthio)sulfine 2*

p-Tolyl(fenylthio)methyl-methylsulfinylmethyl-sulfoxide 20

De bereiding van deze verbinding vond vrijwel op dezelfde wijze plaats als beschreven voor verbinding 4. Hierbij werd uitgegaan van 0.260 g (1.0 mmol) sulfine 2 en 0.125 g (5 mmol) NaH. Het produkt werd gezuiverd met behulp van preparatieve dunnelaag chromatografie (silicagel, ether), opbrengst 0.125 g (35%), olie. Van dit produkt komen 4 diastereomeren voor. IR: ν (SO) 1050 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.42 en 2.51 (s,s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.73, 2.82, 2.85 en 2.87 (s,s,s,s, 3H, SOCH_3), δ 3.04-4.63 (m, 2H, SOCH_2SO), δ 5.47, 5.67, 5.75 en 5.90 (s,s,s,s, 1H, $\text{SOCH}(\text{SPh})\text{Tol}$), δ 7.44-7.73 (m, 9H, aromatische protonen) ppm.

N,N-diethyl 1-{p-tolyl(fenylthio)methylsulfinyl}propaan-carbonzuuramide 21

De bereiding van deze verbinding vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor verbinding 7. Hierbij werd uitgegaan van 0.179 g (1.25 mmol) N,N-diethylboterzuuramide en 0.260 g (1.0 mmol) sulfine 2. Het produkt werd gezuiverd met behulp van preparatieve dunnelaag chromatografie (silicagel, ether), opbrengst 0.240 g (60%), olie. IR: ν (SO) 1050 , ν (CO) 1635 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.56-1.21 (m, 9H, CH_2CH_3), δ 1.31-2.25 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$), δ 2.30 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.45-3.78 (m, 5H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N} + \text{SOCH}(\text{Et})\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2$), δ 5.38 en 5.44 (s,s, 1H, $\text{SOCH}(\text{SPh})\text{Tol}$), δ 7.00-7.70 (m, 9H, aromatische protonen) ppm.

N,N-diisopropyl-p-tolyl(fenylthio)methaansulfinamide 22

De bereiding van deze verbinding vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor verbinding 9. Hierbij werd uitgegaan van 0.202 g (2.0 mmol) diisopropylamine en 0.260 g (1.0 mmol) sulfine 2. Het produkt werd gezuiverd met behulp van preparatieve dunnelaag chromatografie (silicagel, CH_2Cl_2)

en gekristalliseerd uit een mengsel van ether/pentaaan, opbrengst 0.160 g (43%), smpt. 110-113°C. IR (KBr): ν (SO) 1060 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 0.70-1.44 (m, 12H, CHCH_3), δ 2.32 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 3.67 (h, 2H, CH_3CHCH_3 , J 7.1 Hz), δ 5.13 en 5.15 (s,s, 1H, $\text{SOCH}(\text{SPh})\text{Tol}$), δ 7.17-7.68 (m, 9H, aromatische protonen) ppm.

p-Tolyl(fenylthio)methyl(fenylsulfonylmethyl)sulfoxide 23

De bereiding van deze verbinding vond vrijwel op dezelfde wijze plaats als beschreven voor verbinding 10. Hierbij werd uitgegaan van 0.156 g (1.0 mmol) methylfenylsulfon, 0.224 g (2.0 mmol) kalium *tert*-butoxide en 0.260 g (1.0 mmol) sulfine 2. Aan het reaktiemengsel werd na 4 min een verzadigde NH_4Cl -oplossing toegevoegd. Het produkt werd zuiver verkregen met behulp van preparatieve dunnelaag chromatografie (silicagel, CH_2Cl_2), opbrengst 0.240 g (59%), olie. Het produkt komt voor als twee diastereomeren. IR: ν (SQ) 1060, ν (SO_2) 1150 en 1315 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.32 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 3.80 + 4.58 en δ 3.90 + 4.26 (2 x q, 2H, J_{AB} 14 Hz, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}$), δ 5.38 en 5.57 (s,s, 1H, $\text{SOCH}(\text{SPh})\text{Tol}$), δ 7.23-8.23 (m, 14H, aromatische protonen) ppm.

5.4.4. *Reakties van p-tolyl(fenylsulfonyl)sulfine 3*

N,N-Diethyl 1-{p-tolyl(fenylsulfonyl)methylsulfinyl}propaan-carbonzuuramide 24

De bereiding van deze verbinding vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor verbinding 7. Hierbij werd uitgegaan van 0.179 g (1.25 mmol) N,N-diethylboterzuuramide en 0.292 g (1.0 mmol) sulfine 3. Het produkt werd zuiver verkregen met behulp van preparatieve dunnelaag chromatografie (silicagel, ether), opbrengst 0.150 g (34%), olie. Het sulfoxide 24 bestond uit drie diastereomeren. IR: ν (SO) 1075, ν (SO_2) 1150 en 1320, ν (CO) 1630 cm^{-1} ; NMR (DMSO-d_6): δ 0.70-1.11 (m, 9H, CH_2CH_3), δ 1.11-2.25 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$),

δ 2.30 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.41-3.78 (m, 5H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N} + \text{SOCH}(\text{Et})\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2$), δ 5.67, 5.86, 6.05 (s,s,s, 1H, $\text{SOCH}(\text{SO}_2\text{Ph})\text{Tol}$), δ 7.11-8.04 (m, 9H, aromatische protonen) ppm.

1-{p-tolyl(fenylsulfonyl)methylsulfinyl}propaancarbonzuur 25

De bereiding van deze verbinding vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor verbinding 8. Hierbij werd uitgegaan van 0.088 g (1.0 mmol) boterzuur en 0.292 g (1.0 mmol) sulfine 3. Het produkt kon noch met behulp van chromatografie noch door kristallisatie worden gezuiverd en was daarom verontreinigd met boterzuur, opbrengst \pm 55%. IR: ν (SO) 1025, ν (SO_2) 1150 en 1335, ν (CO) 1620, ν (OH) 3000 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 0.73-1.27 (m, 3H, CH_2CH_3), δ 1.27-2.18 (m, 2H, CH_2CH_3), δ 2.40 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 5.54 en 6.19 (s,s, 1H, $\text{SOCH}(\text{SO}_2\text{Ph})\text{Tol}$), δ 7.10-8.05 (m, 9H, aromatische protonen), δ 9.06 (s, 1H, COOH) ppm.

N,N-diisopropyl-p-tolyl(fenylsulfonyl)methaansulfonamide 26

De bereiding van deze verbinding vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor verbinding 9. Hierbij werd uitgegaan van 0.202 g (2.0 mmol) diisopropylamine en 0.292 g (1.0 mmol) sulfine 3. Het produkt werd gezuiverd met behulp van preparatieve dunnelaag chromatografie (silicagel, ether), opbrengst 0.065 g (16%), olie. IR: ν (SO) 1060, ν (SO_2) 1145 en 1310 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 0.68 (d, 6H, CHCH_3 , J 7.1 Hz), δ 1.31 (t, 6H, CHCH_3 , J 7.1 Hz), δ 2.31 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 3.36-3.82 (m, 2H, CH_3CH), δ 5.11 (s, 1H, $\text{SOCH}(\text{SO}_2\text{Ph})\text{Tol}$), δ 6.81-7.95 (m, 9H, aromatische protonen) ppm.

p-Tolyl(fenylsulfonyl)methyl(fenylsulfonylmethyl)sulfoxide 27

De bereiding van deze verbinding vond vrijwel op dezelfde wijze plaats als beschreven voor verbinding 23. In dit geval werd echter de toevoeging van kalium *tert*-butoxide achterwege gelaten, terwijl aan het reaktiemengsel een ver-

zadigde NH_4Cl -oplossing werd toegevoegd. Het produkt kon zuiver worden verkregen met behulp van preparatieve dunnelaag chromatografie (silicagel, ether), opbrengst 0.115 g (24%), olie. IR: ν (SO) 1060, ν (SO_2) 1150 en 1320 cm^{-1} ; NMR (DMSO-d_6): δ 2.22 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 3.86 en 4.11 (q, 2H, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}$, J_{AB} 13.6 Hz), δ 6.01 (s, 1H, $\text{SOCH}(\text{SO}_2\text{Ph})\text{Totl}$), δ 7.02-8.07 (m, 14H, aromatische protonen) ppm.

5.5. REFERENTIES

1. B. Zwanenburg, L. Thijs en J. Strating, Rec. Trav. Chim. 89, 687 (1970).
2. A.G. Schultz en R.H. Schlessinger, J.C.S. Chem. Comm. 1970, 747, 748; E. Schaumann en W.R. Klein, Tetrahedron Letters 1977, 3457.
3. C.G. Venier, C.G. Gibbs en P.T. Crane, J. Org. Chem. 39, 501 (1974).
4. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, Tetrahedron 34, 1585 (1978).
5. E.J. Corey en M. Chaykowsky, J. Amer. Chem. Soc. 87, 1345 (1965).
6. F.W. Berstrom en R. Agostinho, J. Amer. Chem. Soc. 67, 2152 (1952).
7. R.L. Gay en C.R. Hauser, J. Amer. Chem. Soc. 89, 1647 (1967).
8. P.L. Creger, Org. Synth. 50, 58 (1970); P.E. Pfeffer, E. Kinsel en L.S. Silbert, J. Org. Chem. 37, 1256 (1972).
9. G. Wittig en H. Reiff, Ang. Chem. Intern. Ed. 7, 7 (1968).
10. F.G. Bordwell en R.H. Imes, J. Amer. Chem. Soc. 89, 3905 (1967).
11. H. Fukuda, F.J. Frank en W.E. Truce, J. Org. Chem. 28, 1420 (1963).
12. E.M. Kaiser, L.E. Solter, R.A. Schwarz, R.D. Beard en C.R. Hauser, J. Amer. Chem. Soc. 93, 4237 (1971).

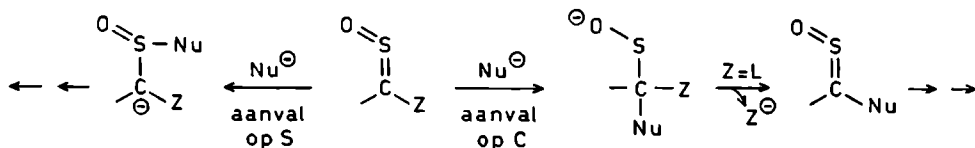
13. K. Ogura en G. Tsuchihashi, Tetrahedron Letters 1971, 3151; J.E. Richman, J.L. Herrmann en R.H. Schlessinger, Tetrahedron Letters 1973, 3267.
14. J.O. Edwards, J. Amer. Chem. Soc. 76, 1540 (1954).
15. G.W. Klumpp, Reaktivität in der Organischen Chemie, Thieme Taschenlehrbuch der Organische Chemie, deel II.
16. J.O. Edwards en R.G. Pearson, J. Amer. Chem. Soc. 84, 16 (1962).
17. R. Breslow, Organic Reaction Mechanisms, W.A. Benjamin Inc. 1969, blz. 54-56.
18. Organikum, V.E.B. Deutscher Verlag der Wissenschaften 1969, blz. 205.
19. H.O. House, Modern Synthetic Reactions, W.A. Benjamin Inc. 1972, blz. 494.
20. M. Schlosser, Angew. Chemie 86, 751 (1974).
21. T.J. Wallace e.a., J. Chem. Soc. 1965, 1271; J.E. Hofmann, T.J. Wallace, P.A. Argabright en A. Schriesheim, Chemistry and Industry 1963, 1243.
22. Zie voor de overgang thiocarbonylylide-episulfide: R.M. Kellogg, Tetrahedron 32, 2165 (1976).
23. R.H. Schlessinger e.a., Tetrahedron Letters 1968, 3963.
24. G.K. Helmkamp en D.J. Pettit, J. Org. Chem. 25, 1754 (1960).
25. B.F. Bonini, G. Maccagnani en G. Mazzanti, J.C.S. Chem. Comm. 1976, 431.
26. L. Ramberg en B. Bäcklund, Chem. Abstr. 34, 4725.
27. F.G. Bordwell en G.D. Cooper, J. Amer. Chem. Soc. 73, 5187 (1951).
28. D.J. Peterson, J. Org. Chem. 33, 780 (1968); L. Horner, H. Hoffmann, G. Wippel en G. Klahre, Chem. Ber. 92, 2499 (1959); A.H. Davidson, P.K.G. Hodgson, D. Howells en S. Warren, Chemistry and Industry 1975, 455.
29. E. Block, Reactions of Organosulfur Compounds, Academic Press Inc. 1978, blz. 46.
30. Proefschrift A. Tangerman, Nijmegen 1974.

31. J.W. Scheeren, P.H. Ooms en R.J.F. Nivard, *Synthesis* 1973, 149.
32. B. Zwanenburg, A. Wagenaar, L. Thijs en J. Strating, *J.C.S. Perkin I* 1973, 73.
33. J.W. Greidanus en W.J. Schwalm, *Can. J. Chem.* 47, 3715 (1969).
34. B. Zwanenburg, L. Thijs en J. Strating, *Tetrahedron Letters* 1968, 2871.
35. H. Viola en anderen, *Chem. Ber.* 101, 3517 (1968).
36. J.C. Kauer en M. Brown, *Org. Synth.* 42, 97 (1962).
37. R. van der Linde, O. en P.K. Korver, P.J. van der Haak, J. Veenland en Th.J. de Boer, *Spectrochimica Acta* 21, 1893 (1965).

ADDITIE-ELIMINATIETREAKTIES VAN EEN α -TOSYL-GESUBSTITUEERD SULFINE MET NUCLEOFIELE REAGENTIA

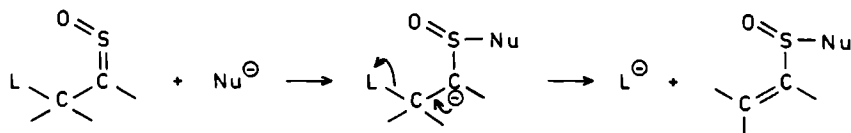
6.1. INLEIDING

Voor de reactie van sulfinen met nucleofiele reagentia werd in het voorgaande hoofdstuk (§ 5.1.) een algemeen patroon geformuleerd, zoals dat in Schema 6.1. nogmaals is weergegeven. In de thiofiele additiereacties van di-*p*-tolyl-



sulfine met α -gefunctionaliseerde carbanionen werden α -sulfinylcarbanionen gevormd, die na protonering sulfoxiden opleverden (hoofdstuk 5). Deze sulfinylanionen kunnen, afhankelijk van het gebruikte nucleofiel, ook een volgreactie ondergaan, zoals bijvoorbeeld een 1,3-eliminatie van een sulfinaat-anion (Schema 5.8 en 5.9). Het is nu interessant te onderzoeken of op deze wijze gevormde α -sulfinylcarb-anionen ook aanleiding kunnen geven tot een 1,2-eliminatie, zoals in Schema 6.2 is geschetst. Dit zou namelijk de

6.2



toegang openen tot α,β -onverzadigde sulfoxiden. Daartoe is

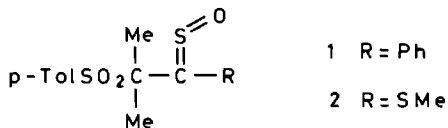
het evenwel noodzakelijk dat het α -koolstofatoom van het sulfine van een goede leaving group wordt voorzien.

Het sulfine dat een dergelijke additie-eliminatiereactie zou kunnen ondergaan, moet aan een aantal voorwaarden voldoen. Zo mogen zich aan het α -koolstofatoom geen protonen bevinden. Sterk basische nucleofiele reagentia zouden dan een deprotonering kunnen geven tot vinylsulfenaat-anionen. Een dergelijke reactie werd door Veenstra¹ beschreven (zie Schema 1.24 (hoofdstuk 1) en Schema 4.11 (hoofdstuk 4)). Het ligt daarom voor de hand het α -koolstofatoom van twee methylgroepen te voorzien.

Voorts mag de groep L in het sulfine niet gemakkelijk een nucleofiele substitutie ondergaan. Dit zou het geval kunnen zijn wanneer voor L een broomatoom wordt gekozen. Zoals door Brandsma *et al.*² werd vastgesteld, kan in α -broomdithioesters het broomatoom vervangen worden door nucleofielen, maar ook kan er, na een thiofiele additie, eliminatie van Br^- optreden onder vorming van keteendi-thioacetalen (Een poging deze dithioesters te oxideren tot de korresponderende sulfinen had ook geen succes³). Daarom viel de keuze voor L op een tosylgroep.

In dit hoofdstuk zal aandacht worden geschonken aan de bereiding van de sulfinen 1 en 2 (Schema 6.3) en aan de additie-eliminatiereacties van sulfine 2 met nucleofiele reagentia.

6 3

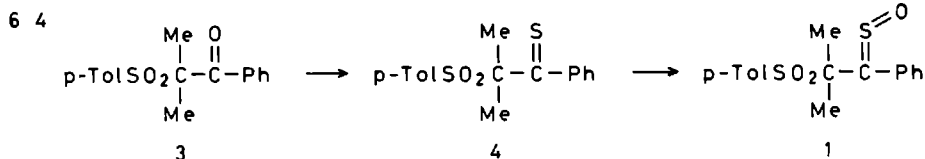


6.2. RESULTATEN EN DISKUSSIE

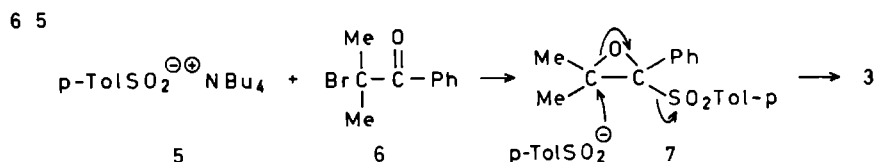
6.2.1. Synthese van α -tosyl-gesubstitueerde sulfinen

In eerste instantie werd de aandacht gericht op de bereiding van het fenyl-gesubstitueerde sulfine 1. Een voor

de hand liggende methode is de omzetting van het keton 3 in het thioketon 4, dat dan vervolgens door oxidatie in 1 zou kunnen worden omgezet (Schema 6.4). Het keton 3 kon



eenvoudig worden verkregen door reactie van α -broomiso-butyrofenon 6 met tetra-*n*-butylammonium *p*-tolueensulfinaat 5 (Schema 6.5).⁴ Het is opmerkelijk, dat deze substitutie

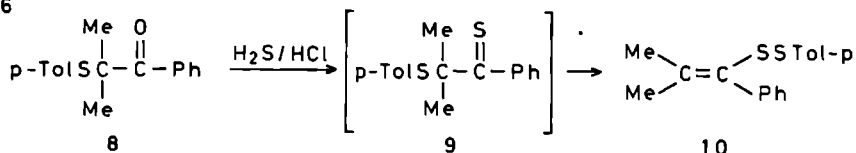


van het broomatoom aan het tertiaire koolstofaatom zo vlot verloopt. Vermoedelijk is er geen sprake van een directe substitutie, doch vindt er in eerste instantie vorming van het α,β -epoxysulfon 7 plaats, dit in analogie met het door Stevens *et al.*⁵ gegeven mechanisme voor de reactie van soortgelijke α -halogeenvetenen met aminen. Aanval van het sulfinaat-anion op het β -koolstofaatom van epoxysulfon 7 geeft, onder verlies van een sulfinaatanion, het gevonden produkt 3. Het voorgestelde gedrag van epoxysulfonen is in overeenstemming met de bevindingen met betrekking tot deze epoxiden in het Nijmeegs laboratorium (zie ook referentie 6).

Pogingen om keton 3 om te zetten in het thioketon 4 leidden evenwel niet tot succes. Noch behandeling met difosforpentasulfide (P_2S_5) onder verschillende omstandigheden⁷, noch inleiden van $\text{H}_2\text{S}/\text{HCl}$ ⁸ kon de gewenste omzetting bewerkstelligen. Steeds werd keton 3 teruggewonnen. Het falen van deze omzetting is wellicht te wijten aan de afscherming van de carbonylgroep door de verschillende substituenten.

Besloten werd te onderzoeken of de omzetting van het sterisch minder gevulde keton *p*-TolSCMe₂C(=O)Ph 8 in het overeenkomstige thion *p*-TolSCMe₂C(=S)Ph 9 kon worden gerealiseerd. Het keton 8 werd verkregen door reactie van α-broomisobutyrofenon met *p*-thiokresolaat in aanwezigheid van een weinig tetra-*n*-butylammoniumchloride als katalysator (opbrengst 80%)^{9,21}. Echter met P₂S₅, onder diverse omstandigheden, kon geen thion 9 worden verkregen: de uitgangsstof werd steeds teruggewonnen. Met H₂S/HCl werd wel een reactie waargenomen, maar deze leidde niet tot het gewenste thioketon. In goede opbrengst werd het disulfide 10 geïsoleerd (Schema 6.6). De vorming van dit produkt kan

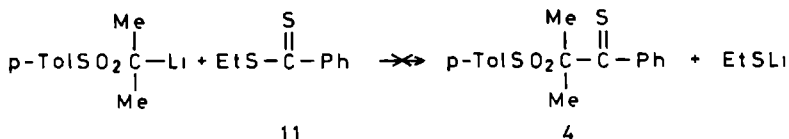
6 6



worden begrepen door een 1,3-verschuiving van de *p*-tolylthiogroep in thion 9 aan te nemen. Een duidelijke aanwijzing dat dit thion inderdaad als tussenprodukt wordt gevormd, vormt de waarneming van een diepblauwe kleur tijdens de reactie (typisch voor een thion). Na verloop van tijd verdwijnt deze weer. Migratiereacties van S-arylgroepen worden in de literatuur meerdere malen vermeld¹⁰. Een migratie zoals hier wordt voorgesteld is echter nog niet eerder beschreven.

Een tweede benadering tot de bereiding van thion 4 is weergegeven in Schema 6.7.¹¹ Echter, de reactie van ethyl dithiobenzoaat 11 met het carbanion van isopropyl-*p*-tolylsulfon

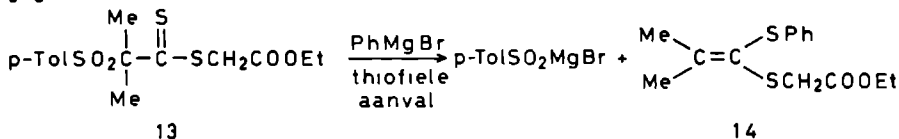
6 7



had niet het gewenste resultaat. Evenmin lukte de reactie van dit anion met het carboxymethyl *p*-methoxydithiobenzoaat *p*-MeOC₆H₄C(S)SCH₂COOH 12¹². In beide gevallen werden de uitgangsstoffen teruggewonnen.

Een poging om door middel van een arylsubstitutie in de dithioester 13 het gewenste thion 4 te verkrijgen, lukte evenmin. Er trad een thiofiële reactie op tot het keteendithioacetaal 14 (Schema 6.8). Deze reactie vormt een

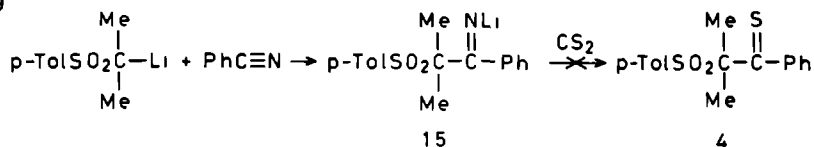
6 8



aanwijzing dat de nagestreefde additie-eliminatie met een sulfine, zoals weergegeven in Schema 6.2, tot de mogelijkheden behoort. (De dithioester 13 werd bereid volgens Schema 6.10, waarbij in plaats van methyljodide broomazijnzure ethylester werd genomen, zie referentie 13).

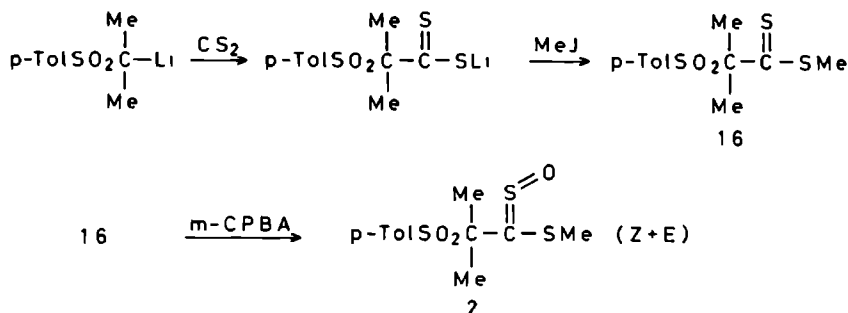
Bij de laatste poging om het thion 4 te bereiden, werd het carbanion van isopropyl-*p*-tolylsulfon in reactie gebracht met benzonitril en het aldus verkregen iminiumzout 15 met CS₂ behandeld (zie referentie 14) (Schema 6.9). Omdat

6 9



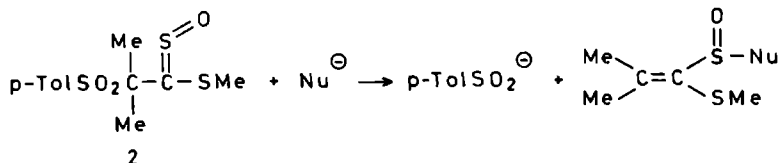
ook deze methode niet succesvol was (de uitgangsstoffen werden teruggewonnen), werden de pogingen om sulfine 1 te bereiden gestaakt.

De synthese van sulfine 2 verliep zonder problemen en is weergegeven in Schema 6.10. Dithioester 16 werd bereid uit het anion van isopropyl-*p*-tolylsulfon, CS₂ en MeI¹³. De oxidatie van 16 met *m*-CPBA leidde tot een mengsel van *Z*- en *E*-sulfine 2 in de verhouding 3:1.



6.2.2. Additie-eliminatiereacties van sulfine 2

Het algemene concept van de additie-eliminatiereactie volgens Schema 6.2, toegepast op sulfine 2, staat weergegeven in Schema 6.11.



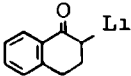

Reactie van sulfine 2 in methanol of ethanol in de aanwezigheid van één equivalent triethylamine gaf in goede opbrengst de sulfinezure esters 17 respectievelijk 18 (zie tabel). De structuur van deze esters kon eenduidig worden bepaald aan de hand van de volgende spektrale gegevens: IR: $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1595, $\nu(\text{S}=\text{O})$ 975, 1130 (17) respectievelijk 1010, 1135 cm^{-1} (18). NMR (17): vier singuletten bij δ 2.18, 2.23 (C-Me), 2.31 (SMe) en 3.72 (OMe). NMR (18): δ 1.33 (t) en δ 3.88 + 4.00 (q, OEt); δ 2.18, 2.21 (2 x s, C-Me), δ 2.33 (s, SMe). Ms (17): m/e 180 (M^+ , 8%), 101 (100%); Ms (18): m/e 194 (M^+ , 36%), 101 (100%).

De ester 17 werd ook verkregen wanneer sulfine 2 in methanol werd behandeld met natriumcyanide. Kennelijk fungeert het cyanide in deze reactie als base. Een lage opbrengst aan 17 werd verkregen wanneer sulfine 2 in reactie werd gebracht met natriummethoxide in methanol in aanwezig-

heid van een equimolaire hoeveelheid 18-Kroon- 6¹⁵.

TABEL

Additie-eliminatiereacties van sulfine 2

Reagens	Nucleofiel	"pKa"	Produkt	Opbrengst (%)
			$\text{Me}_2\text{C}=\text{C}(\text{SMe})\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}}{\text{S}}}$	
MeOH/Et ₃ N	MeOH	18	<u>17</u> R = OMe	92
MeOH/NaCN	MeONa	18	<u>17</u> R = OMe	90
EtOH/Et ₃ N	EtOH	18	<u>18</u> R = OEt	95
CH ₃ C(O)OEt/LDA	EtOLi	18	<u>18</u> R = OEt	65
PhBr/Mg	PhMgBr	37	<u>19</u> R = Ph	90
PhCH ₂ Br/Mg	PhCH ₂ MgBr	38	<u>20</u> R = CH ₂ Ph	59
MeLi/ether	MeLi	40	<u>21</u> R = Me	15
PhSO ₂ CH ₃ / <i>n</i> -BuLi	PhSO ₂ CH ₂ Li	29	<u>22</u> R = CH ₂ SO ₂ Ph	52
Tetralon/LDA		15	<u>23</u> R = 	64
PhCH ₂ CN/ <i>n</i> -BuLi	PhCLi(CN)H	15	<u>24</u> R = PhC̣(CN)H	43

Een poging om sulfine 2 in reactie te brengen met het carbanion van ethylacetaat gaf niet het verwachte produkt met R = CH₂COOEt doch de sulfinezure ester 18 (Tabel). Klaarblijkelijk vindt er een reactie plaats met het ethoxide-ion, dat vermoedelijk ontstaat bij de zelfcondensatie van ethylacetaat.

Fenylmagnesiumbromide en benzylmagnesiumbromide reageren in goede opbrengst tot de keteendithioacetaalmonoxiden 19 respektievelijk 20. Met methyllithium daarentegen werd in lage opbrengst produkt 21 geïsoleerd. Deze lage opbrengst is gedeeltelijk te wijten aan de instabiliteit van het produkt¹⁶. Te oordelen naar de hoeveelheid geïsoleerd *p*-tolueen-sulfinezuur (50%) is de reactie als zodanig redelijk verlopen.

Met *n*-BuLi en *t*-BuLi werd eveneens een reactie waargenomen, maar de korresponderende produkten konden niet worden geïsoleerd (in het reaktiemengsel was volgens dunne-laagchromatografie geen sulfine 2 meer aanwezig, de IR spektra vertoonden wel grote sulfoxide-absorpties).

De reacties van sulfine 2 met α -gefunktionaliseerde carbanionen (α -sulfonyl, α -keto, α -cyano) bleken aanvankelijk slechts met een matig resultaat te verlopen. Aanzienlijk betere opbrengsten werden verkregen bij toevoeging van vijf equivalenten tetramethylethyleendiamine (TMEDA). Dit reagens verhoogt de nucleofiliciteit van het carbanion¹⁷. De produkten 22, 23 en 24 bleken redelijk stabiel te zijn en konden door kristallisatie of chromatografie worden gezuiverd.

Pogingen om de beoogde additie-eliminatiereactie van sulfine 2 uit te voeren met benzylamine, lithiumfenolaat ("pKa" 10), respektievelijk natrium diethylmalonaat ("pKa" 13) hadden geen succes. Toevoeging van TMEDA bracht hierin geen verandering. Na een lange reaktietijd bleek alleen de thiolester *p*-TolSO₂CMe₂C(=O)SMe 25 te zijn gevormd.

6.3. *BESPREKING VAN DE RESULTATEN*

Uit de in de tabel samengevatte resultaten mag worden gekonkludeerd dat de beoogde additie-eliminatiereactie (zie Schema 6.2 en 6.11) met een sulfine kan worden gerealiseerd. Echter, gezien de structurele voorwaarden te stellen aan het sulfine en de problemen die werden ontmoet bij de bereiding, is de reactie qua toepassing van beperkt belang.

Uit de resultaten verkregen bij de reacties van di-*p*-tolylsulfine met α -gefunktionaliseerde carbanionen is naar voren gekomen, dat deze anionen in drie klassen konden worden verdeeld: 1. sterk basische (nucleofiele) carbanionen, die een snelle reactie met het sulfine geven, 2. carbanionen met een lage "pKa"-waarde die niet reageren en 3. carbanionen met een "pKa"-waarde in dezelfde orde van grootte als

α -sulfinylcarbanionen, die in een evenwichtsreactie aan het sulfine adderen (hoofdstuk 5). Omdat de "pKa"-waarden van α -sulfinylcarbanionen ("pKa" \sim 26) en van de in de hier beschreven reacties gevormde dithioacetaalmonoxide-carbanionen ("pKa" \sim 26) in dezelfde orde van grootte liggen, is het voor de hand liggend deze indeling van de anionen ook bij de analyse van de resultaten in dit hoofdstuk te gebruiken. Uit de gegevens in de tabel blijkt echter dat een aantal anionen die niet met di-*p*-tolylsulfine reageren wel met sulfine 2 een reactie geven (bijvoorbeeld anion van α -tetralon). Op grond hiervan is het waarschijnlijk dat bij de reactie van het nucleofiel met sulfine 2 thiofiele additie en sulfinaat-eliminatie ten dele of geheel synchroon plaatsvinden.

Alkoxide-ionen (MeO^- of EtO^-) zijn nucleofielen die niet passen in de rij van koolstofnucleofielen en derhalve is een vergelijking in gedrag niet geoorloofd. Interessant is het om op te merken dat alkoxiden niet met di-*p*-tolylsulfine reageren, maar wel een additiereactie vertonen met sulfine 2. Dit verschil in gedrag pleit ook voor het synchrone karakter van de additie- en eliminatiereactie.

De reacties van deze alkoxideanionen gaven aanleiding tot de vorming van α -methylthio- α,β -onverzadigde sulfinezure esters. Deze verbindingen zijn mogelijk interessant in verband met hun gedrag ten opzichte van nucleofiele reagentia. In analogie met keteendithioacetaalmonoxiden kunnen zij mogelijkterwijs als Michael-acceptoren fungeren¹⁸, terwijl anderzijds een nucleofiele substitutie aan het zwavelatoom kan leiden tot keteendithioacetaalmonoxiden¹⁹. Een nader onderzoek naar de eigenschappen van deze verbindingen is derhalve gewenst.

6.4. EXPERIMENTEEL GEDEELTE

De algemene opmerkingen vermeld in § 2.4. en § 3.4. gelden eveneens voor de hierna genoemde experimenten.

α -Broomisobutyrofenon 6 werd verkregen door bromering van isobutyrofenon volgens Boyer en Straw²⁰.

Isopropyl-*p*-tolylsulfon werd bereid door reactie van thiokresol en isopropylbromide²¹ en oxidatie van het aldus verkregen isopropyl-*p*-tolylsulfide met twee equivalenten waterstofperoxide (30%) in azijnzuur.

Tetra-*n*-butylammonium-*p*-tolueensulfinaat 5 werd bereid door een oplossing van *p*-tolueensulfinezuur in methanol toe te voegen aan een 40%-ige oplossing van tetra-*n*-butylammoniumhydroxide in water. Na enige tijd roeren kon het water en de methanol azeotropisch worden verwijderd met behulp van benzeen of acetonitril.

6.4.1. Synthese van sulfinen

α -(*p*-tolylsulfonyl)isobutyrofenon 3

Deze verbinding werd bereid volgens het algemene voorschrift van Veenstra⁴ uit α -broomisobutyrofenon en tetra-*n*-butylammonium-*p*-tolueensulfinaat. De oplossing van equimoleculaire hoeveelheden van beide verbindingen in THF werd zes uur geroerd bij 50°C en daarna 16 uur bij 20°C. Vervolgens werd het reactiemengsel uitgegoten in water en de organische laag afgescheiden, gedroogd (MgSO₄) en ingedampt. Het keton 3 werd gekristalliseerd uit een mengsel van ether-pentaaan, opbrengst 80%, smpt. 50.5-51.5°C. IR: ν (SO₂) 1145, 1310, ν (CO) 1670 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 1.70 (s, 6H, C(CH₃)₂), δ 2.45 (s, 3H, C₆H₄CH₃), δ 7.16-8.03 (m, 9H, aromatische protonen) ppm. Ms: m/e 302 (M⁺, 40%), 147 (46%), 119 (63%), 105 (100%). Analyse: C, 67.3 , 67.6; H, 6.0 , 6.1;

S, 10.5 , 10.4. Berekend voor $C_{17}H_{18}SO_3$: C, 67.52; H, 6.00; S, 10.61%.

α -(p-tolylsulfonyl)thioisobutyrofenon 4

Bij de pogingen dit thioketon te bereiden volgens de methode van Scheeren *et al.*⁷ werd steeds de volgende procedure gevolgd: Aan de carbonylverbinding, opgelost in een geschikt oplosmiddel, werd in kleine hoeveelheden een mengsel van P_2S_5 en $NaHCO_3$ toegevoegd. Daarna werd gedurende een zekere tijd bij een bepaalde temperatuur geroerd. Vervolgens werd aan de oplossing ether en water toegevoegd. Na afscheiden van de organische laag werd deze laag gewassen met een $NaHCO_3$ oplossing (5%) en met water, en vervolgens gedroogd op $MgSO_4$ en ingedampt. Bij de hierna genoemde kondities werd de uitgangsstof 3 teruggewonnen.

Reaktiekondities

eq. P_2S_5	eq. $NaHCO_3$	oplosmiddel	temp. °C	tijd (uur)
1	4	diglyme	25	4
1	4	diglyme	75	20
2	8	monoglyme	reflux	7
1	ondermaat	monoglyme	reflux	48
1	-	diglyme	reflux	6

Bij de pogingen thioketon 4 te bereiden volgens Barton *et al.*⁸ werd steeds het aldaar genoemde voorschrift gevolgd. Ook in deze reacties werd het keton 3 na opwerken teruggewonnen.

α -(p-tolylthio)isobutyrofenon 8

Aan een oplossing van 2.27 g (0.01 mol) α -broomisobutyrofenon en 1.24 g (0.01 mol) p-thiokresol in 5 ml chloroform werd onder koeling 0.4 g (0.01 mol) NaOH, opgelost in 3 ml water, toegedruppeld²¹. Vervolgens werd, omdat geen reak-

tie optrad, een kleine hoeveelheid $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ toegevoegd. Dit resulteerde direkt in een warmteontwikkeling. Na 16 uur roeren bij kamertemperatuur werd de waterlaag van de chloroform gescheiden, waarna de waterlaag nogmaals werd uitgetrokken met chloroform. De gezamenlijke chloroformlagen werden gedroogd (CaCl_2) en ingedampt. De verbinding 8 werd gekristalliseerd uit pentaan, opbrengst 80%, smpt. 25°C . IR: ν (CO) 1673 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 1.53 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), δ 2.31 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 6.90-8.33 (m, 9H, aromatische protonen) ppm. Ms: m/e 270 (M^+ , 100%), 147 (100%).

α -(p-tolylthio)thioisobutyrofenon 9

De procedure voor de bereiding van dit thion was dezelfde als beschreven voor verbinding 4. De uitgangsstof 9 werd na de reactie teruggewonnen.

Reaktiekondities

eq. P_2S_5	eq. NaHCO_3	oplosmiddel	temp. $^\circ\text{C}$	tijd (uur)
1	4	diglyme	25	4
1	4	diglyme	reflux	5
1	-	xyleen	reflux	4

(1-fenyl-2-methylpropenyl)p-tolyldisulfide 10

Door een oplossing van 0.27 g (1.0 mmol) α -(p-tolylthio)isobutyrofenon 8 en 0.106 g (1.0 mmol) trimethylorthoformiaat in 50 ml droge methanol werd gedurende een uur bij 0°C HCl en H_2S geleid⁸. Tijdens de reactie werd een blauwkleuring waargenomen, die vervolgens verdween. Na toevoeging van ether en water werd het reaktiemengsel opgewerkt als beschreven voor verbinding 3. Het produkt werd niet verder gezuiverd; volgens NMR was de opbrengst vrijwel kwantitatief. IR: ν (C=C) 1595 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 1.68 (s, 3H, $=\text{CCH}_3$), δ 2.03 (s, 3H, $=\text{CCH}_3$), δ 2.30 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 7.00-7.30 (m, 9H, aromatische protonen) ppm. Ms: m/e 286 (M^+ , 100%),

Reactie van α -lithio-isopropyl-*p*-tolylsulfon met ethyl dithiobenzoaat 11

Nadat een oplossing van 0.198 g (1.0 mmol) isopropyl-*p*-tolylsulfon in 10 ml droge THF was afgekoeld tot -78°C werd 1.1 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd²³. Na 30 minuten werd een oplossing van 0.182 g (1.0 mmol) ethyl dithiobenzoaat in 10 ml THF toegedruppeld. Het reaktiemengsel werd verwarmd tot kamertemperatuur, uitgenomen in een verzadigde NH_4Cl -oplossing en opgewerkt als beschreven voor verbinding 3. Het isopropyl-*p*-tolylsulfon werd teruggewonnen.

Reactie van isopropyl-*p*-tolylsulfon met carboxymethyl-*p*-methoxydithiobenzoaat 12

Aan een oplossing van 1.21 g (5.0 mmol) carboxymethyl-*p*-methoxydithiobenzoaat 12¹² en 1 g (5.0 mmol) isopropyl-*p*-tolylsulfon in 40 ml *t*-butanol werd onder roeren 0.56 g (0.01 mol) NaOH toegevoegd²². In plaats van NaOH werd ook 1.12 g (1.0 mmol) kalium-*t*-butoxide als base gebruikt²². In beide gevallen trad geen reactie op.

Tevens werd gepoogd de reactie als volgt tot stand te brengen: Aan een tot -20°C gekoelde oplossing van 140 μl (1.0 mmol) diisopropylamine in 5 ml droge THF werd 1.1 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Na 15 minuten werd aan deze oplossing 0.24 g (1.0 mmol) carboxymethyl-*p*-methoxydithiobenzoaat opgelost in 5 ml THF toegedruppeld²², waarna het reaktiemengsel langzaam werd opgewarmd tot kamertemperatuur. Deze oplossing werd vervolgens met behulp van een injectiespuut toegevoegd aan een tot -78°C gekoelde oplossing van 1.0 mmol van het carbanion van isopropyl-*p*-tolylsulfon in THF (bereid als hierboven beschreven). Opnieuw werd geen reactie waargenomen; na opwerken werd het sulfon geïsoleerd.

Reactie van α -lithio-isopropyl-*p*-tolylsulfon met benzonitril en zwavelkoolstof

Aan een oplossing van 200 mg (1.0 mmol) isopropyl-*p*-tolylsulfon in 10 ml THF werd bij 0°C 1.1 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Na een half uur roeren werd aan deze oplossing 100 μ l (1.0 mmol) benzonitril toegevoegd. Vervolgens werd een kwartier geroerd en daarna een overmaat CS₂ toegedruppeld¹⁴. Wanneer de rode oplossing werd opgewerkt (NH₄Cl-oplossing toevoegen, afscheiden, drogen organische laag, indampen) werd het isopropyl-*p*-tolylsulfon teruggewonnen.

Het carbanion van methyl-*p*-tolylsulfon kon evenmin volgens dit voorschrift tot reactie worden gebracht met benzonitril en CS₂.

Ethoxycarbonylmethyl 2-methyl-2-*p*-tolylsulfonylpropaan-dithioaat 13¹³

Aan een oplossing van 400 mg (2.0 mmol) isopropyl-*p*-tolylsulfon in 20 ml THF werd bij 0°C 1.2 mmol MeLi in ether toegevoegd. Na 15 minuten roeren werd bij -78°C een geringe overmaat CS₂ toegedruppeld, waarna werd opgewarmd tot kamertemperatuur. Vervolgens werd 250 μ l (2.1 mmol) broomazijnzure ethylester toegevoegd. Na opwerken zoals beschreven voor verbinding 3, werd het produkt gezuiverd met behulp van dunnelaag chromatografie (2x, silicagel, tolueen), opbrengst 300 mg (41%). IR: ν (SO₂) 1130 en 1300, ν (COOEt) 1060, 1250 en 1680 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 1.26 (t, J 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), δ 1.91 (s, 6H, C(CH₃)₂), δ 2.38 (s, 3H, C₆H₄CH₃), δ 3.93 (s, 2H, SCH₂), δ 4.03 en 4.28 (q, J 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), δ 7.18 en 7.60 (q, 4H, aromatische protonen) ppm.

1-Ethoxycarbonylmethylthio-1-fenylthio-2-methylpropeen 14

Aan een oplossing van 180 mg (0.5 mmol) 13 in 5 ml ether werd 1.5 mmol fenylmagnesiumbromide opgelost in 5 ml ether, toegevoegd. Er ontstond een neerslag. Na een half uur roeren werd het produkt opgewerkt (water toevoegen, lagen scheiden,

etherlaag drogen (MgSO_4), indampen) en gezuiverd met behulp van dunnelaag chromatografie (silicagel, toluëen), opbrengst 140 mg (49%). NMR (CDCl_3): δ 1.26 (t, J 7 Hz, 3H, OCH_2CH_3), δ 2.15 (s, 3H, CCH_3), δ 2.22 (s, 3H, CCH_3), δ 3.51 (s, 2H, SCH_2), δ 4.01 en 4.26 (q, J 7 Hz, 2H, OCH_2CH_3), δ 7.24 (s, 5H, aromatische protonen) ppm.

Methyl 2-methyl-2-p-tolylsulfonylpropaandithioaat 16¹³

Aan een oplossing van 198 mg (1.0 mmol) isopropyl-p-tolylsulfon in 10 ml THF werd bij -78°C 1.1 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd en vervolgens (na een uur) 60 μl (1.0 mmol) CS_2 . Het reaktiemengsel werd opgewarmd tot kamertemperatuur, waarna 62 μl (1.0 mmol) methyljodide werd toegevoegd. Na een uur roeren werd de oranje oplossing uitgetogen in een verzadigde NH_4Cl -oplossing. Na toevoegen van een geringe hoeveelheid ether werd de organische laag afgescheiden, gedroogd (MgSO_4) en ingedampt. Het produkt werd gekristalliseerd uit pet-ether 60-80, opbrengst 115 mg (40%), smpt. $106-108^\circ\text{C}$. Voor oxidatie tot sulfine 2 was deze zuivering niet noodzakelijk. IR (KBr): ν (SO_2) 1145, 1290, 1300, 1310 en 1320 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 1.96 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), δ 2.42 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.56 (s, 3H, SCH_3), δ 7.26-7.67 (m, 4H, aromatische protonen) ppm. Analyse: C, 50.3; H, 5.6; S, 33.4, 33.7. Berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{S}_3\text{O}_2$: C, 49.97; H, 5.59; S, 33.35%.

2-p-Tolylsulfonyl-2-propyl(methylthio)sulfine 2

Aan een oplossing van 0.288 g (1.0 mmol) van dithioester 16 in 20 ml ether werd een oplossing van 0.2 g (1.0 mmol) *m*CPBA in 10 ml ether toegedruppeld bij 0°C . Na 24 uur roeren bij kamertemperatuur werd aan de oplossing een NaHSO_3 -oplossing toegevoegd, de lagen gescheiden en aan de organische laag een NaHCO_3 -oplossing toegevoegd. Na scheiding van de lagen, werd de organische laag gedroogd (MgSO_4) en ingedampt. Het reaktiemengsel werd gechromatografeerd over een silica-

gelkolom met dichloormethaan en vervolgens een mengsel van dichloormethaan/ether 9/1 als elutiemiddel. Het sulfine 2 werd gekristalliseerd uit een mengsel van ether/pentaaan/dichloormethaan, opbrengst 106 mg (35%), smpt. 92-96°C. IR (KBr): ν (CSO) 1030, 1075, 1120, ν (SO₂) 1145, 1290, 1300 en 1310 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 1.74 en 1.88 (s,s, 6H, C(CH₃)₂, 2:E = 3:1), δ 2.47 (s, 3H, C₆H₄CH₃), δ 2.79 en 2.89 (s,s, 3H, SCH₃, verhouding 3:1), δ 7.28-7.83 (m, 4H, aromatische protonen) ppm. Analyse: C, 47.5 , 47.4; H, 5.3 , 5.4; S 31.7 , 31.6. Berekend voor C₁₂H₁₆S₃O₃: C, 47.34; H, 5.30; S, 31.59%.

6.4.2. *Additie-eliminatie reacties van sulfine 2*

Methyl 1-methylthio-2-methylpropeensulfinaat 17

Aan een oplossing van 304 mg (1.0 mmol) sulfine 2 in 10 ml methanol werd 140 μ l (1.0 mmol) triethylamine toege-druppeld. Na een dag roeren, terwijl soms de oplossing even werd verwarmd, werd aan het reaktiemengsel 20 ml ether en vervolgens een verzadigde NH₄Cl-oplossing toegevoegd. Na scheiding der lagen werd de organische laag gedroogd (MgSO₄) en ingedampt. Het produkt werd gezuiverd met behulp van dunnelaag chromatografie (silicagel, dichloormethaan/ether 9/1), opbrengst 165 mg (92%), olie. IR: ν (C=C) 1595, ν (S(O)OCH₃) 975 en 1130 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 2.18 (s, 3H, CCH₃), δ 2.23 (s, 3H, CCH₃), δ 2.31 (s, 3H, SCH₃), δ 3.72 (s, 3H, OCH₃). Ms: m/e 180 (M⁺, 8%), 101 (100%).

Hetzelfde produkt werd verkregen in ca. 90% opbrengst wanneer aan een oplossing van 1 mmol sulfine 2 in 40 ml methanol een oplossing van 49 mg (1.0 mmol) NaCN in 30 ml methanol werd toegedruppeld bij -20°C. Na opwarmen tot kamertemperatuur werd 0.25 g 18-Kroon-6 toegevoegd. Vervolgens werd 16 uur geroerd en opgewerkt als hierboven beschreven.

De toevoeging van een equimoleculaire hoeveelheid natrium-methoxide aan een oplossing van sulfine 2 in methanol, ge-

volgd door toevoeging van 0.2 g 18-Kroon-6 resulteerde in een mengsel van sulfine 2 en ester 17 (25%, bepaald met behulp van NMR), dat echter niet verder werd gezuiverd.

Ethyl 1-methylthio-2-methylpropeensulfinaat 18

Deze verbinding werd op vrijwel dezelfde wijze verkregen als verbinding 17, met dit verschil dat nu ethanol werd gebruikt als oplosmiddel, opbrengst 95%, olie. IR: ν (C=C) 1595, ν (S(O)OC₂H₅) 1010, 1135 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 1.33 (t, J 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), δ 2.18 (s, 3H, CCH₃), δ 2.21 (s, 3H, CCH₃), δ 2.33 (s, 3H, SCH₃), δ 3.88 en 4.00 (q, J 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃). Ms: m/e 194 (M⁺, 36%), 149 (86%), 101 (100%).

De verbinding 18 werd ook op de volgende wijze verkregen: Aan een oplossing van 140 μ l (1.0 mmol) diisopropylamine in 15 ml THF werd bij -20°C 1.1 mmol n-BuLi in hexaan en vervolgens na 15 minuten 98 μ l (1.0 mmol) ethylacetaat toegevoegd. Na verwarmen tot 5°C werd deze oplossing met behulp van een injectiespuit toegevoegd aan een tot -78°C gekoelde oplossing van 304 mg (1.0 mmol) sulfine 2 in 10 ml THF. Na opwarmen tot kamertemperatuur werd na opwerken en zuiveren, zoals hierboven beschreven voor verbinding 17, de ester 18 in 65% opbrengst verkregen.

1-Fenylsulfinyl-1-methylthio-2-methylpropeen 19

Aan een oplossing van 304 mg (1.0 mmol) sulfine 2 in 20 ml ether werd bij 0°C 2 mmol fenylmagnesiumbromide, opgelost in 4 ml ether, toegedruppeld. Vervolgens werd de oplossing een half uur geroerd en opgewerkt (NH₄Cl-oplossing; afscheiden, drogen (MgSO₄) en indampen van de organische laag). Het produkt werd gezuiverd met behulp van dunnelaag chromatografie (silicagel, dichloormethaan/ether 9/1), opbrengst 200 mg (90%), olie. IR: ν (SO) 1020-1070, ν (C=C) 1585 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 1.91 (s, 3H, CCH₃), δ 2.13 (s, 3H, CCH₃), δ 2.31 (s, 3H, SCH₃), δ 7.03-7.73 (m, 5H, aroma-

tische protonen) ppm. Ms: m/e 226 (M^+ , 11%), 149 (28%), 101 (100%).

1-Benzylsulfinyl-1-methylthio-2-methylpropeen 20

Deze verbinding werd op vrijwel dezelfde wijze verkregen als verbinding 19 met dit verschil dat nu benzylmagnesiumbromide werd ingezet, opbrengst 59%, olie. IR: ν (SO) 1040, ν (C=C) 1595 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 1.47 (s, 3H, CCH_3), δ 2.03 (s, 3H, CCH_3), δ 2.35 (s, 3H, SCH_3), δ 4.02 (s, 2H, S(O)CH_2), δ 6.85-7.27 (m, 5H, aromatische protonen) ppm. Ms: m/e 240 (M^+ , 20%), 101 (100%).

1-Methylsulfinyl-1-methylthio-2-methylpropeen 21

Deze verbinding werd bereid door aan een tot -78°C gekoelde oplossing van 1 mmol sulfine 2 in 10 ml THF 1.1 mmol MeLi in ether toe te voegen. Het opwerken geschiedde als beschreven voor verbinding 19. Door middel van een zuur-base extraktie werd vastgesteld dat het *p*-tolueensulfinaat in 50% opbrengst was gevormd. Het produkt 21 werd gezuiverd met behulp van dunnelaag chromatografie (silicagel, ether), opbrengst 25 mg (15%), olie. IR: ν (SO) 1040, 1045, ν (C=C) 1585 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.13, 2.21, 2.24, 2.33 (s,s,s,s, methylgroepen) ppm. Ms: m/e 164 (M^+ , 18%), 101 (100%).

1-Fenylsulfonylmethylsulfinyl-1-methylthio-2-methylpropeen 22

Aan een oplossing van 78 mg (0.5 mmol) fenylmethylsulfon en 350 μl (2.5 mmol) TMEDA in 10 ml THF werd bij 0°C 0.6 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Deze oplossing werd na een uur roeren met behulp van een injectiespuit toegedruppeld aan een oplossing van 152 mg (0.5 mmol) sulfine 2 in 10 ml THF bij 0°C . Na een half uur roeren werd de oplossing uitgegoten in een 2N HCl-oplossing. De organische laag werd afgescheiden en uitgegoten in een Na_2CO_3 -oplossing. De verdere procedure en chromatografische zuivering was dezelfde als beschreven voor verbinding 19. Het sulfon 22

kon worden gekristalliseerd uit een mengsel van ether/pentaan/dichloormethaan, opbrengst 80 mg (52%), smpt. 105-108°C. IR (KBr): ν (SO) 1042, ν (SO₂) 1155, 1320, ν (C=C) 1585 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 2.18 (s, 6H, C(CH₃)₂), δ 2.32 (s, 3H, SCH₃), δ 4.27 en 4.61 (q, J 12 Hz, 2H, CH₂), δ 7.06-7.86 (m, 5H, aromatische protonen) ppm. Ms: m/e 304 (M⁺, 1%), 101 (100%). Analyse: C, 47.6 , 47.5; H, 5.1 , 5.3; S, 31.2 , 31.7. Berekend voor C₁₂H₁₆S₃O₃: C, 47.34; H, 5.30; S, 31.61%.

2-(1'-Methylthio-2'-methylpropenylsulfinyl)-3,4-dihydro-1(2H) naftalenon 23

Aan een oplossing van 140 μ l (1.0 mmol) diisopropylamine en 700 μ l (5.0 mmol) TMEDA in 20 ml THF werd bij 0°C 1.1 mmol *n*-BuLi in hexaan en vervolgens na een half uur 133 μ l (1.0 mmol) tetralon toegevoegd. Na een half uur roeren werd bij deze temperatuur een oplossing van 304 mg (1.0 mmol) sulfine 2 in 10 ml THF toegedruppeld. Na een uur roeren werd het reaktiemengsel behandeld met een 2N HCl-oplossing en een Na₂CO₃-oplossing zoals beschreven voor verbinding 22 en vervolgens op identieke wijze opgewerkt en gezuiverd als beschreven voor verbinding 19, opbrengst 190 mg (64%), olie. IR: ν (SO) 1025, ν (C=C) 1588, ν (C=O) 1662 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 1.06-3.21 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), δ 1.98 (s, 3H, CCH₃), δ 2.21 (s, 3H, CCH₃), δ 2.34 (s, 3H, SCH₃), δ 4.15 (t, J 5 Hz, 1H, CH), δ 6.67-8.17 (m, 4H, aromatische protonen) ppm.

α -(1-Methylthio-2-methylpropenylsulfinyl)benzylcyanide 24

Aan een oplossing van 124 μ l (1.0 mmol) benzylcyanide en 700 μ l (5 mmol) TMEDA in 10 ml THF werd bij 0°C 1.1 mmol *n*-BuLi in hexaan toegevoegd. Na een half uur roeren werd deze oplossing met behulp van een injectiespuit toegevoegd aan een oplossing van 304 mg (1.0 mmol) sulfine 2 in 10 ml THF bij 0°C. Na een uur roeren werd het reaktiemengsel behandeld met een 2N HCl-oplossing en een Na₂CO₃-oplossing,

zoals beschreven voor verbinding 22 en vervolgens op identieke wijze opgewerkt en gezuiverd als beschreven voor verbinding 19, met dit verschil dat als loopmiddel werd gebruikt een mengsel van dichloormethaan/ether 20/1, opbrengst 113 mg (43%), olie. IR: ν (SO) 1065, ν (C=C) 1585, ν (C \equiv N) 2230 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.10-2.45 (m, 9H, C(CH $_3$) $_2$ + SCH $_3$), δ 4.96 en 5.03 (s,s, 1H, CH, twee diastereomeren), δ 7.20-7.51 (m, 5H, aromatische protonen) ppm.

6.5. REFERENTIES

1. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, Rec. Trav. Chim. 95, 202 (1976); G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, Rec. Trav. Chim. 95, 37 (1976).
2. J.C. Wesdorp, J. Meyer, P. Vermeer, H.J.T. Bos, L. Brandsma en J.F. Arens, Rec. Trav. Chim. 93, 184 (1974); C.L. Stevens en A.J. Weinheimer, J. Amer. Chem. Soc. 80, 4072 (1958).
3. Resultaten R. Kleintjes, doktoraalverslag Nijmegen.
4. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, Synthesis 1975, 519.
5. C.L. Stevens, P. Blumbergs en M. Munk, J. Org. Chem. 28, 331 (1963).
6. F. de Reinach-Hirtzbach en T. Durst, Tetrahedron Letters 1976, 3677.
7. J.W. Scheeren, P.H.J. Ooms en R.J.F. Nivard, Synthesis 1973, 149.
8. D.H.R. Barton, F.S. Guziec en I. Shahak, J.C.S. Perkin I 1974, 1794.
9. J. Dockx, Synthesis 1973, 441.
10. P. Brownbridge en S. Warren, J.C.S. Perkin I 1977, 2272; J.C.S. Chem. Comm. 1975, 820; T. Cohen en W.M. Danilewsky, Tetrahedron Letters 1978, 2991.
11. Zie o.a. P. Beak en J.W. Worley, J. Amer. Chem. Soc. 94, 597 (1972); M. Dagonneau, J.F. Hemidy, D. Cornet en J. Vialle, Tetrahedron Letters 1972, 3003; D. Paquer en R. Pou, Bull. Soc. Chim. Fr. 1972, 3887; S. Masson,

- M. Saquet en A. Thuillier, *Tetrahedron* 33, 2949 (1977);
P. Gosselin, S. Masson en A. Thuillier, *Tetrahedron Letters* 1978, 2717.
12. K.A. Jensen en C. Pedersen, *Acta Chem. Scand.* 15, 1087 (1961).
 13. D. Ladurée, P. Rioult en J. Vialle, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 637; J. Meyer, P. Vermeer en L. Brandsma, *Rec. Trav. Chim.* 92, 601 (1973).
 14. A. Ohno, K. Nakamura, Y. Nakazima en S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 48 (8), 2403 (1975); R. Ahmed en W. Lwowski, *Org. Prep. Proced. Int.* 3, 135 (1971).
 15. G.W. Gokel en D.J. Cram, *J. Org. Chem.* 39, 2445 (1974).
 16. K. Ogura en G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Letters* 1972, 1383.
 17. T.H. Chan, A. Baldassarre en D. Massuda, *Synthesis* 1976, 801.
 18. J.L. Herrmann, G.R. Kieczykowski, R.F. Romanet, P.J. Wepplo en R.H. Schlessinger, *Tetrahedron Letters* 1973, 4711, 4715; D. Seebach, R. Bürstinghaus, B.T. Gröbel en M. Kolb, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1977, 830.
 19. N. Kunieda, J. Nokami en M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 49, 256 (1976); D.N. Harpp, S.M. Vines, J.P. Montillier en T.H. Chan, *J. Org. Chem.* 41, 3987 (1976).
 20. J.H. Boyer en D. Straw, *J. Amer. Chem. Soc.* 75, 1642 (1953).
 21. Houben Weyl, *Methoden der Org. Chemie*, IX, blz. 808 (1955).
 22. Proefschrift O.H. Oldenziel, Groningen 1975.
 23. H. Fukuda, F.J. Frank en W.E. Truce, *J. Org. Chem.* 28, 1420 (1963).

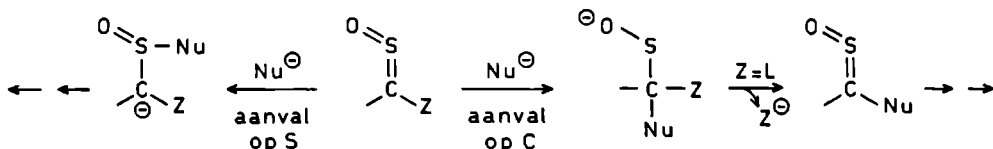
CARBOFIELE REAKTIES VAN EEN SULFINE MET α -KETOCARBANIONEN

7.1. INLEIDING

Het algemene schema van de reactie van sulfinen met nucleofiele reagentia (Schema 7.1) vormt, evenals dat bij de hoofdstukken 5 en 6 het geval is geweest, de grondslag voor de in dit hoofdstuk te beschrijven reacties. De aandacht zal nu echter gericht zijn op de carbofiele reactie van sulfinen.

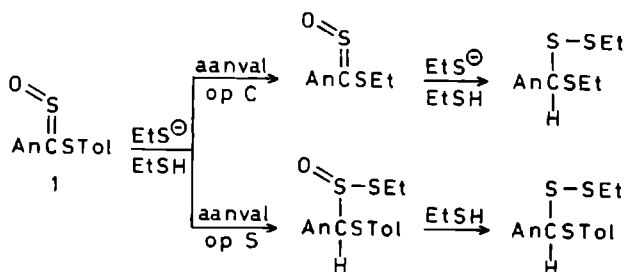
Zoals in hoofdstuk 1 reeds ter sprake is gekomen rea-

7.1



geert chloorfenylsulfine met thiofenol¹, aniline², thiocynaat¹ en het azide-anion³ onder vorming van de gesubstitueerde sulfinen (vergelijk Schema 1.23, § 1.3). Voor thiofenol en thiocynaat verloopt deze substitutiereactie grotendeels met behoud van configuratie. Aangenomen wordt dat deze vervanging van het halogeenatoom optreedt volgens een additie-eliminatie mechanisme¹. Ook het chloor(fenylthio)sulfine kan een substitutie van het halogeenatoom ondergaan¹. Evenzo wordt de reductieve substitutiereactie van chloorsulfinen met natrium *p*-tolueensulfinaat ingeleid door een reactie van het nucleofiel reagens aan het sulfinekoolstofatoom⁴ (vergelijk Schema 1.20). Reacties waarbij thiofiele en carbofiele reacties naast elkaar optreden, werden waargenomen door Veenstra⁵ bij behandeling van arylthio-sulfine 1 met thiolen in aanwezigheid van triethylamine (Schema 7.2).

Aan de carbofiele reacties van sulfinen met koolstof-nucleofielen werd tot op heden echter geen aandacht besteed. In dit hoofdstuk zullen nucleofiele reacties van dit type



nader worden belicht. Het sulfine dat geschikt is voor een dergelijke studie dient een leaving group aan het koolstof-atoom te bezitten. De keuze viel hierbij op het eenvoudig toegankelijke *p*-tolyl(fenylthio)sulfine 2. Om de kans op een succesvolle carbofiele reactie te verhogen, dient een competitie met een eventuele thiofiele additiereactie te worden vermeden (zie hoofdstuk 5). Op grond van deze overweging werden α -ketocarbanionen als nucleofielen gekozen, aangezien uit het in hoofdstuk 5 beschreven onderzoek is gebleken, dat deze nucleofielen met een sulfine (di-*p*-tolylsulfine) geen thiofiele reactie geven.

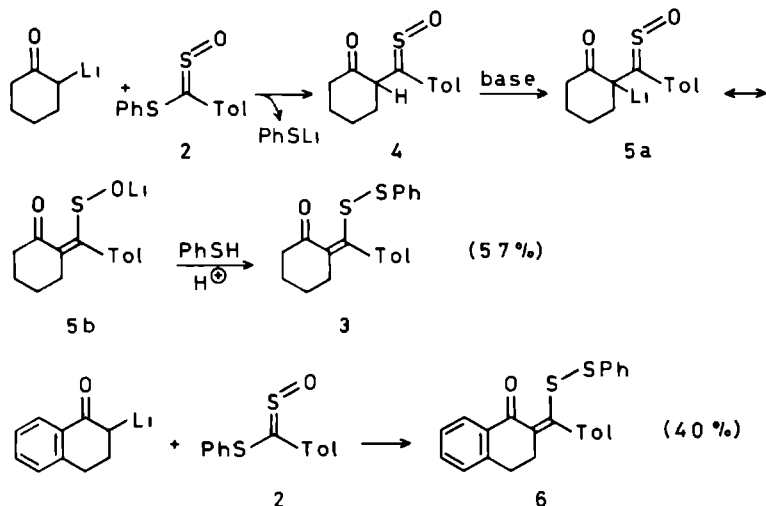
7.2. RESULTATEN EN DISKUSSIE

De reactie van sulfine 2 met het anion van cyclohexanon resulteerde in de vorming van een produkt (opbrengst 57%) met de volgende spektroskopische eigenschappen: een intense carbonylabsorptie bij 1640 cm^{-1} in het IR-spektrum; signalen in het NMR-spektrum voor alifatische protonen bij δ 1.32-2.03 (m) en δ 2.03-2.78 (m), methylprotonen bij δ 2.32 (s) en aromatische protonen bij δ 6.62-7.32 (m) in de verhouding 4:4:3:9 en voorts een karakteristiek fragment in het massaspektrum bij m/e 231 (100%). Deze gegevens, samen met een korrekte elementair analyse voor $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{S}_2\text{O}$, leidden tot de toekenning van structuur 3 aan het bovengenoemde reactieprodukt.

Een verklaring voor de vorming van dit onverwachte produkt is weergegeven in schema 7.3. In eerste instantie vindt

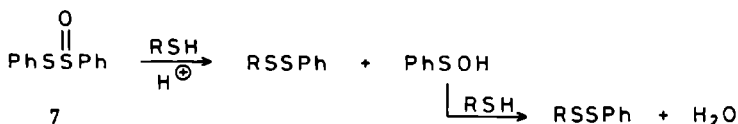
de carbofiele substitutie van de fenylthiogroep plaats, waarschijnlijk volgens een additie-eliminatie mechanisme, waarbij sulfine 4 ontstaat. Deprotonering door thiofenolaat of

7.3



di-isopropylamine leidt tot het α -sulfinecarbanion 5a, dat mesomeer is met het vinylsulfenaat-anion 5b^{6,7}. Reactie van 5 met thiofenol resulteert dan uiteindelijk in het disulfide 3. Laatstgenoemde reactie is mede gebaseerd op de door Kice *et al.*⁸ beschreven reactie van thiolsulfinaaten met thiolen waarbij disulfiden worden gevormd (Schema 7.4). Ook kan

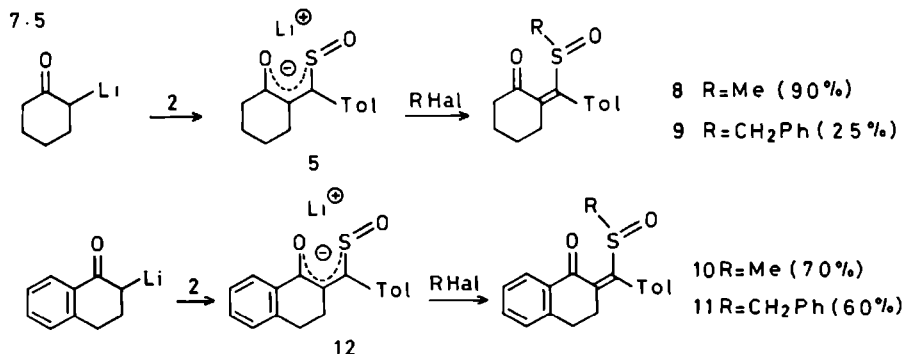
7.4



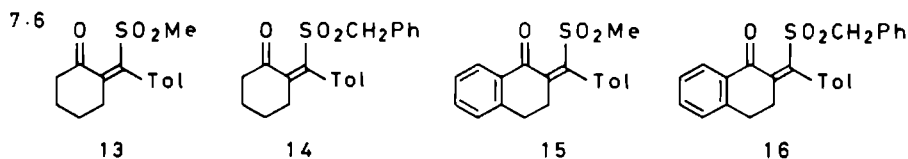
men zich voorstellen dat sulfine 4 in de vorm van het tautomere vinylsulfenezuur reageert met het thiofenolaat tot disulfide 3. Op grond van hierna genoemde argumenten wordt dit reaktiepatroon echter minder waarschijnlijk geacht.

Op analoge wijze reageerde het anion van tetralon met sulfine 2 tot het overeenkomstige disulfide 6 in 40% opbrengst (Schema 7.3). Een opbrengst van 51% werd evenwel behaald wanneer aan het reaktiemengsel thiofenol werd toegevoegd.

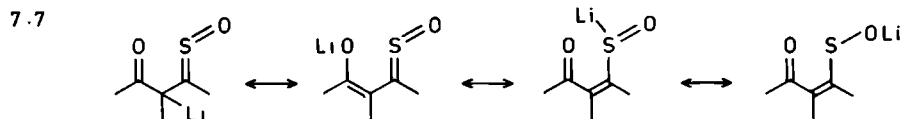
Het in Schema 7.3 veronderstelde vinylsulfeenaat-anion 5 kan met elektrofiële reagentia zoals alkylhaliden in reaktie worden gebracht. Toevoeging van een overmaat methyljodide of benzylbromide aan het reaktiemengsel, verkregen door reaktie van sulfine 2 met het anion van cyclohexanon, gaf in goede opbrengsten de onverzadigde sulfoxiden 8 en 9. Op dezelfde wijze werden de alkeensulfoxiden 10 en 11 verkregen in de reaktie met het anion van tetralon (Schema 7.5). De toekenning van de structuren 8 t/m 11 is gebaseerd



op spektrale gegevens en korrekte elementair analyses. Voorts konden door oxidatie deze sulfoxiden worden overgevoerd in de overeenkomstige sulfonen (8 + 13; 9 + 14; 10 + 15; 11 + 16, Schema 7.6). De alkyleringsreakties, weergegeven in Schema 7.5, vormen een ondersteuning voor het mechanisme geschetst

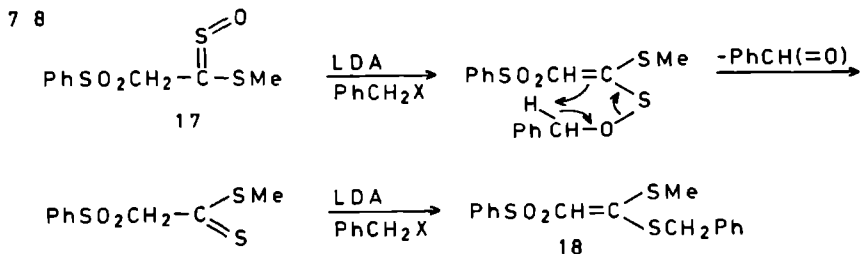


in Schema 7.3. De anionen 5 en 12 vormen ambidente nucleofielen: het elektrofiel reagens kan in totaal op vier plaatsen reageren (2x zuurstof, zwavel en koolstof, Schema 7.7).



De hier gekonstateerde selektieve alkylering op zwavel is in overeenstemming met de theorie van harde en zachte zuren en basen (HSAB)⁹: zachte nucleofielen reageren met zachte elektrofielen. In de hier beschreven anionen vormt zwavel het zachte centrum. Deze selektieve alkylering werd reeds eerder beschreven door Veenstra^{6,7} voor vinylsulfenaat-anionen (Schema 1.24 en 1.25, § 1.3), door Bridges en Witham¹⁰ voor de anionen van β -oxo-thionesters en door Duus¹¹ voor de anionen van β -oxo-thionen.

Het is opmerkelijk dat in de alkyleringsreacties van de anionen 5 en 12 geen deoxygenering van zwavel plaatsvindt, zoals die door Veenstra⁷ werd waargenomen bij de deprotonerings-alkyleringsreactie van het in Schema 7.8 aangegeven sulfine 17. Aangenomen wordt dat deze reductie het

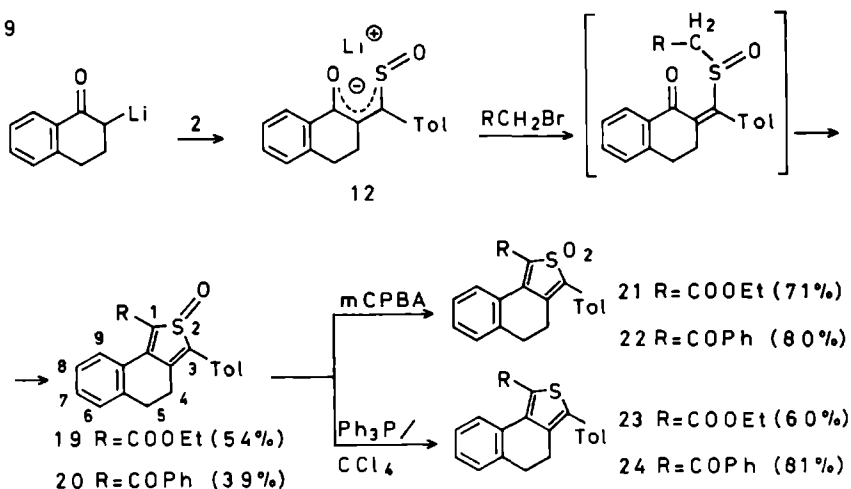


gevolg is van een primaire alkyleringsreactie aan zuurstof gevolgd door een éénreactie op de wijze als is weergegeven in het schema (een sterke ondersteuning vormt de isolatie van benzaldehyde in deze reactie). Zwavelalkylering zonder deoxygenering kon door Veenstra alleen worden bewerkstelligd bij gebruik van thalliummethoxide als base (Schema 1.25, § 1.3). In de hier beschreven alkyleringsreacties kan niet met zekerheid worden uitgesloten, dat er eerst toch een alkylering van het sulfenaat-zuurstofatoom optreedt, welke wordt gevolgd door een sulfeenzure ester-sulfoxide omlegging¹². Deze mogelijkheid wordt echter niet waarschijnlijk geacht. Voor het verschil in gedrag van de anionen 5 en 12 ten opzichte van het anion bereid uit sulfine 17 (allen met lithium als tegenion) kan geen passende verklaring worden ge-

geven. Zowel de resultaten van de deprotonerings-alkylerings-reaktie van thiokamfer S-oxide⁶ als de resultaten beschreven in hoofdstuk 4 wijzen erop dat het gedrag van deze vinyl-sulfenaatanionen nog niet ten volle wordt begrepen.

Een bijzondere reaktie werd waargenomen wanneer het anion 12 werd gealkyleerd met broomazijnzure ethylester of fenacylbromide. In plaats van alkeensulfoxiden analoog aan 10 of 11 (Schema 7.5) werden de thiofeen S-oxiden 19 en 20 geïsoleerd (Schema 7.9). De structuur van deze produkten is,

7 9



naast korrekte elementair analyses, gebaseerd op de volgende spektrale gegevens: IR (19): ν (SO) 1040, ν (COOEt) 1190 en 1695 cm^{-1} ; NMR (19): δ 1.39 (t, J 7 Hz, 3H, OCH_2CH_3), δ 2.36 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.79 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), δ 4.15-4.67 (m, 2H, OCH_2CH_3), δ 7.00-8.27 (m, 8H, aromatische protonen) ppm; Ms: m/e 364 (M^+ , 5%), 348 (100%); UV: λ_{max} 266 (log ϵ 3.96), 330 (log ϵ 3.35); IR (20): ν (SO) 1060, ν (CO) 1632 cm^{-1} ; NMR (20): δ 2.26 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.28-3.33 (m, 4H, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), δ 6.67-8.00 (m, 13H, aromatische protonen) ppm; UV: λ_{max} 255 (log ϵ 4.30), 345 (log ϵ 2.90).

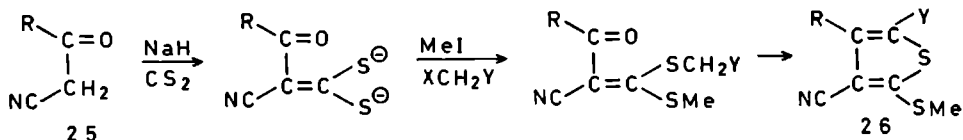
Een chemisch bewijs voor deze structuur vormt de oxidatie met m-CPBA tot de korresponderende thiofeen S-dioxiden

21 en 22 én de reductie met behulp van trifenylfosfine en tetrachloorkoolstof¹³ tot de thiofeenderivaten 23 en 24 (Schema 7.9). De spektrale gegevens van deze verbindingen zijn volledig in overeenstemming met de structuur (zie experimenteel gedeelte).

De vorming van de thiofeen S-oxiden in deze alkylerings-reakties moet plaatsvinden via een intramoleculaire condensatie van de actieve methyleengroep met de carbonylfunctie. In deze condensatiereactie kan de geringe overmaat van het α -keto-anion (0.1-0.2 equivalent) als base fungeren. Pogingen om de alkeensulfoxiden 10 en 11, welke werden verkregen bij alkylering met methyljodide of benzylbromide, te cycliseren onder invloed van natriumhydride als base, hadden geen succes. Kennelijk is voor deze intramoleculaire reactie een actieve methyleengroep noodzakelijk.

Verwante cyclisatiereacties werden beschreven door Augustin *et al.*¹⁴. De reactie van β -carbonylcyaniden 25 met CS₂ onder invloed van natriumhydride als base resulteert, na alkylering met geschikte alkylhaliden, in gesubstitueerde thiofeenderivaten 26 (Schema 7.10). De drijvende kracht bij

7.10



deze ringsluitingsreactie is de vorming van de aromatische ring. Daarom is het des te opmerkelijker dat de cyclisatiereactie tot de thiofeen S-oxiden 19 en 20 zo gemakkelijk verloopt. Van thiofeen S-oxiden is namelijk bekend dat zij geen aromatisch karakter bezitten^{15,16}. Doorgaans worden deze verbindingen bereid door middel van oxidatie van thiofenen¹⁵⁻¹⁹. De opbrengsten zijn echter vaak zeer laag, omdat de meer stabiele thiofeen S-dioxiden worden gevormd.

Uit de geschetste resultaten komt naar voren dat de

beoogde carbofiele substitutiereactie wel gerealiseerd kan worden, maar dat het aldus gevormde nieuwe sulfine een volgreactie ondergaat. Na deprotonering leidt reactie met thiofenol of alkylhaliden tot alkeendisulfiden, alkeensulfoxiden respectievelijk thiofeen S-oxiden. Thiofiele reacties van deze carbanionen met sulfine 2 werden niet waargenomen.

De algemene opmerkingen vermeld in § 2.4 en § 3.4 gelden eveneens voor de hier beschreven reacties. De bereiding van sulfine 2 werd reeds in hoofdstuk 5 aangegeven.

2-{fenyldithio(p-tolyl)methyleen}cyclohexanon 3

Aan een oplossing van 140 μ l (1.0 mmol) di-isopropylamine in 10 ml THF werden bij 0°C achtereenvolgens 1.1-1.2 mmol *n*-BuLi in hexaan en na 10 minuten 110 μ l (1.0 mmol) cyclohexanon toegevoegd. Na afkoelen tot -78°C werd aan deze oplossing een oplossing van 0.24 g (1.0 mmol) *p*-tolyl(fenylythio)sulfine 2 in 7 ml THF toegedruppeld. Vervolgens werd de oplossing, na opwarmen tot kamertemperatuur, 20 uur geróerd. Het reaktiemengsel werd uitgegoten in een verzadigde NH₄Cl-oplossing, waarna 20 ml ether werd toegevoegd. De organische laag werd afgescheiden, gewassen met water, gedroogd (MgSO₄) en ingedampt. Het ruwe disulfide werd gezuiverd met behulp van preparatieve dunnelaag chromatografie (silicagel, tolueen) en gekristalliseerd uit een mengsel van ether-pentaaen, opbrengst 57%, smpt. 110-112°C. IR (KBr): ν (CO) 1640 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 1.32-2.03 (m, 4H, -CH₂CH₂-), δ 2.03-2.78 (m, 4H, CH₂C=O + CH₂C=C), δ 2.32 (s, 3H, C₆H₄CH₃), δ 6.62-7.32 (m, 9H, aromatische protonen) ppm; Ms: m/e 340 (M⁺, 1%), 231 (100%). Analyse: C, 70.4; H, 6.0. Berekend voor C₂₀H₂₀S₂O: C, 70.53; H, 5.92%.

2-{fenyldithio(p-tolyl)methyleen}-3,4-dihydro-1-naftalenon 6

De bereiding en zuivering van dit disulfide vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor disulfide 3, opbrengst 40%, smpt. 91-94°C. IR (KBr): ν (C=C) 1595, ν (C=O) 1635 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 2.33-3.00 (m, 4H, CH₂CH₂), δ 2.33 (s, 3H, C₆H₄CH₃), δ 6.60-8.32 (m, 13H, aromatische protonen) ppm; Ms: m/e 388 (M⁺, 1%), 279 (100%); UV: λ_{\max} 266 (log ϵ 3.97), 342 (log ϵ 4.12). Analyse: C, 74.2; H, 5.4; S, 16.4,

16.5. Berekend voor $C_{24}H_{20}S_2O$: C, 74.19; H, 5.19; S, 16.50%. Wanneer na 2 uur roeren aan het reaktiemengsel thiofenol werd toegevoegd, steeg de opbrengst aan 6 tot 51%.

2-{methylsulfinyl(p-tolyl)methyleen}cyclohexanon 8

De bereiding van dit sulfoxide vond vrijwel op dezelfde wijze plaats als beschreven voor disulfide 3, met dit verschil, dat een uur na de toevoeging van het sulfine 2.5 equivalent methyljodide werd toegevoegd. Het ruwe sulfoxide werd gezuiverd met behulp van preparatieve dunnelaag chromatografie (aluminiumoxide, ether) en gekristalliseerd uit een mengsel van ether-pentaaan, opbrengst 90%, smpt. $68-71^{\circ}C$. IR (KBr): ν (SO) 1045, ν (CO) 1665 cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$): δ 1.38-2.13 (m, 4H, $-CH_2CH_2-$), δ 2.13-2.75 (m, 4H, $CH_2CO + CH_2C=C$), δ 2.40 (s, 3H, $C_6H_4CH_3$), δ 2.63 (s, 3H, $SOCH_3$), δ 6.87-7.03 (m, 4H, aromatische protonen) ppm. Analyse: C, 68.5; H, 7.0; S, 11.9, 11.9. Berekend voor $C_{15}H_{18}SO_2$: C, 68.67; H, 6.92; S, 12.20%.

2-{benzylsulfinyl(p-tolyl)methyleen}cyclohexanon 9

De bereiding van dit sulfoxide vond vrijwel op dezelfde wijze plaats als beschreven voor disulfide 3, met dit verschil, dat een uur na de toevoeging van het sulfine 2.5 equivalent benzylbromide werd toegevoegd. Het ruwe sulfoxide werd gezuiverd met behulp van preparatieve dunnelaag chromatografie (aluminiumoxide, CH_2Cl_2) en gekristalliseerd uit een mengsel van ether-pentaaan, opbrengst 25%, smpt. $120-125^{\circ}C$. IR (KBr): ν (SO) 1050, ν (C=C) 1600, ν (CO) 1662 cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$): δ 1.46-2.33 (m, 4H, $-CH_2CH_2-$), δ 2.33-2.76 (m, 4H, $CH_2CO + CH_2C=C$), δ 2.40 (s, 3H, $C_6H_4CH_3$), δ 3.67 + 4.23 (q, J = 12 Hz, 2H, $PhCH_2SO$), δ 6.83-7.57 (m, 9H, aromatische protonen) ppm. Analyse: C, 74.5; H, 6.7; S, 9.5, 9.7. Berekend voor $C_{21}H_{22}SO_2$: C, 74.52; H, 6.55; S, 9.48%.

2-{methylsulfinyl(p-tolyl)methyleen}-3,4-dihydro-1-naftalenon

10

De bereiding van dit sulfoxide vond vrijwel op dezelfde wijze plaats als beschreven voor disulfide 3, met dit verschil, dat nu tetralon werd ingezet en aan het reaktiemengsel na een uur roeren 2.5 equivalent methyljodide werd toegevoegd. Het ruwe sulfoxide werd gekristalliseerd uit een mengsel van ether-pentaan, opbrengst 70%, smpt. 195-197°C. IR (KBr): ν (SO) 1060, ν (C=C) 1595, ν (CO) 1650 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 2.38 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.50-3.10 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), δ 2.77 (s, 3H, SOCH_3), δ 6.93-8.28 (m, 8H, aromatische protonen) ppm; Ms: m/e 310 (M^+ , 8%), 247 (100%). Analyse: C, 73.5; H, 6.0; S, 10.4, 10.5. Berekend voor $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{SO}_2$: C, 73.52; H, 5.85; S, 10.31%.

2-{benzylsulfinyl(p-tolyl)methyleen}-3,4-dihydro-1-naftalenon

11

De bereiding van dit sulfoxide vond vrijwel op dezelfde wijze plaats als beschreven voor disulfide 3, met dit verschil, dat nu tetralon werd ingezet en aan het reaktiemengsel na een uur roeren 2.5 equivalent benzylbromide werd toegevoegd. Het ruwe sulfoxide werd gekristalliseerd uit ether, opbrengst 60%, smpt. 168-171°C. IR (KBr): ν (SO) 1055, ν (C=C) 1595, ν (CO) 1642 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.43 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.60-3.10 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), δ 3.80 + 4.43 (q, J 12 Hz, 2H, PhCH_2SO), δ 6.90-8.26 (m, 13H, aromatische protonen) ppm; Ms: m/e 386 (M^+ , 2%), 279 (100%). Analyse: C, 77.2; H, 6.0; S, 8.1, 8.0. Berekend voor $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{SO}_2$: C, 77.62; H, 5.74; S, 8.30%.

2-{methylsulfonyl(p-tolyl)methyleen}cyclohexanon 13

Aan een oplossing van 79 mg (0.3 mmol) sulfoxide 8 in 5 ml CH_2Cl_2 werd 65 mg (0.3 mmol) *m*-CPBA toegevoegd. Na een nacht staan bij 7°C werd het *m*-chloorbenzoëzuur afgefiltreerd en een NaHCO_3 -oplossing toegevoegd teneinde nog aanwezig

m-chloorbenzoëzuur te verwijderen. Na toevoeging van 10 ml CH_2Cl_2 werd de organische laag afgescheiden, gedroogd (CaCl_2) en ingedampt. Het sulfon werd gekristalliseerd uit een mengsel van ether-pentaan, opbrengst 71%, smpt. $141-143^\circ\text{C}$. IR (KBr): ν (SO_2) 1125, 1135, 1292, 1300, ν (CO) 1705 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 1.48-2.28 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), δ 2.38-3.04 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CO} + \text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), δ 2.33 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.97 (s, 3H, SO_2CH_3), δ 7.17 (s, 4H, aromatische protonen) ppm; Ms: m/e 278 (M^+ , 56%), 199 (100%). Analyse: C, 64.5; H, 6.8; S, 11.1. Berekend voor $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{SO}_3$: C, 64.72; H, 6.52; S, 11.52%.

2-{benzylsulfonyl(*p*-tolyl)methyleen}cyclohexanon 14

De bereiding en zuivering van dit sulfon vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor sulfon 13, opbrengst 75%, smpt. $195-197^\circ\text{C}$. IR (KBr): ν (SO_2) 1125, 1142, 1305, ν (CO) 1695 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 1.47-2.22 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), δ 2.22-3.00 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CO} + \text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), δ 2.33 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 4.43 (s, 2H, PhCH_2SO_2), δ 6.67-8.10 (m, 9H, aromatische protonen) ppm. Analyse: C, 70.4; H, 6.5; S, 9.2, 9.2. Berekend voor $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{SO}_3$: C, 71.16; H, 6.26; S, 9.05%.

2-{methylsulfonyl(*p*-tolyl)methyleen}-3,4-dihydro-1-naftalenon 15

De bereiding van dit sulfon werd op dezelfde wijze uitgevoerd als beschreven voor sulfon 13. Het werd gekristalliseerd uit ethanol, opbrengst 74%, smpt. $200-202^\circ\text{C}$. IR (KBr): ν (SO_2) 1128, 1285, 1295, ν (CO) 1672 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 2.33 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.37-3.10 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), δ 3.16 (s, 3H, SO_2CH_3), δ 7.00-8.06 (m, 8H, aromatische protonen) ppm; Ms: m/e 326 (M^+ , 38%), 247 (100%). Analyse: C, 69.8; H, 5.5; S, 9.8. Berekend voor $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{SO}_3$: C, 69.91; H, 5.56; S, 9.83%.

2-{benzylsulfonyl(*p*-tolyl)methyleen}-3,4-dihydro-1-naftalenon 16

De bereiding van dit sulfon vond op dezelfde wijze plaats

als beschreven voor sulfon 13. Het werd gekristalliseerd uit ethanol, opbrengst 81%, smpt. 191-193°C. IR (KBr): ν (SO_2) 1135, 1290, 1300, 1310, ν (C=C) 1600, ν (CO) 1670 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.23 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.36-3.12 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), δ 4.83 (s, 2H, PhCH_2SO_2), δ 6.46-8.27 (m, 13H, aromatische protonen) ppm; Ms: m/e 402 (M^+ , 25%), 247 (100%). Analyse: C, 74.3; H, 5.6; S, 7.8, 8.0. Berekend voor $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{SO}_3$: C, 74.60; H, 5.51; S, 7.97%.

1-ethoxycarbonyl-3-p-tolyl-4,5-dihydronafto[1,2-c]thiofeen-2-oxide 19

De bereiding van dit thiofeen S-oxide werd vrijwel op dezelfde wijze uitgevoerd als beschreven voor disulfide 3, met dit verschil, dat nu tetralon werd ingezet en aan het reaktiemengsel na een uur roeren 1.5 equivalent broomazijnzure ethylester werd toegevoegd. Het ruwe produkt werd gekristalliseerd uit ether, opbrengst 54%, smpt. 175-176°C. IR (KBr): ν (SO) 1040, ν (COEt) 1190, ν (C=O) 1695 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 1.39 (t, J 7 Hz, 3H, OCH_2CH_3), δ 2.36 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.79 (breed s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), δ 4.15-4.67 (m, 2H, OCH_2CH_3), δ 7.00-8.27 (m, 8H, aromatische protonen) ppm; Ms: m/e 364 (M^+ , 5%), 348 (100%); UV: λ_{max} 266 (log ϵ 3.96), 330 (log ϵ 3.35). Analyse: C, 71.8; H, 5.6; S, 8.8, 9.0. Berekend voor $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{SO}_3$: C, 72.50; H, 5.53; S, 8.80%.

1-benzoyl-3-p-tolyl-4,5-dihydronafto[1,2-c]thiofeen-2-oxide 20

De bereiding van dit thiofeen S-oxide vond vrijwel op dezelfde wijze plaats als beschreven voor disulfide 3 met dit verschil, dat nu tetralon werd ingezet en aan het reaktiemengsel na een uur roeren 1.5 equivalent broomacetonenon werd toegevoegd. Het ruwe produkt werd gekristalliseerd uit ether, opbrengst 39%, smpt. 205-207°C. IR (KBr): ν (SO) 1060, ν (CO) 1632 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 2.26 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.28-3.33 (m, 4H, CH_2CH_2), δ 6.67-8.00 (m, 13H, aromatische protonen) ppm. UV: λ_{max} 255 (log ϵ 4.30), 3.45 (log ϵ 2.90).

Analyse: C, 78.0; H, 5.2; S, 8.2. Berekend voor $C_{26}H_{20}SO_2$:
C, 78.76; H, 5.08; S, 8.09%.

1-ethoxycarbonyl-3-p-tolyl-4,5-dihydronafto[1,2-c]thiofeen-2-dioxide 21

De oxidatie tot dit thiofeen S-dioxide vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor sulfon 13. Het ruwe produkt werd gekristalliseerd uit ethanol, opbrengst 71%, smpt. $178-179^{\circ}C$. IR (KBr): ν (SO_2) 1135, 1160, 1290, ν (COEt) 1205, ν (CO) 1710 cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (t, J 7 Hz, 3H, OCH_2CH_3), δ 2.40 (s, 3H, $C_6H_4CH_3$), δ 2.83 (s, 4H, CH_2-CH_2), δ 4.30 + 4.53 (q, J 7 Hz, 2H, OCH_2CH_3), δ 6.63-8.30 (m, 8H, aromatische protonen) ppm; Ms: m/e 380 (M^+ , 39%), 316 (39%), 243 (100%); UV: λ_{max} 252 (log ϵ 4.05), 344 (log ϵ 3.96). Analyse: C, 69.1, 69.1; H, 5.2, 5.2; S, 8.5, 8.5. Berekend voor $C_{22}H_{20}SO_4$: C, 69.45; H, 5.30; S, 8.43%.

1-benzoyl-3-p-tolyl-4,5-dihydronafto[1,2-c]thiofeen-2-dioxide 22

De oxidatie tot dit thiofeen S-dioxide werd op dezelfde wijze uitgevoerd als beschreven voor sulfon 13. Het ruwe produkt werd gekristalliseerd uit ether, opbrengst 80%, smpt. $254-255^{\circ}C$. IR(KBr): ν (SO_2) 1136, 1272, 1280, 1290, ν (CO) 1629 cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$): δ 2.36 (s, 3H, $C_6H_4CH_3$), δ 2.88 (s, 4H, CH_2CH_2), δ 7.00-8.03 (m, 13H, aromatische protonen) ppm; Ms: m/e 412 (M^+ , 10%), 396 (8%), 380 (100%); UV: λ_{max} 252 (log ϵ 4.38), 330 (log ϵ 3.64). Analyse: C, 75.3, 75.5; H, 4.9, 5.1; S, 7.9, 7.8. Berekend voor $C_{26}H_{20}SO_3$: C, 75.70; H, 4.89; S, 7.77%.

1-ethoxycarbonyl-3-p-tolyl-4,5-dihydronafto[1,2-c]thiofeen 23

Een oplossing van 182 mg (0.5 mmol) thiofeen S-oxide 19 en 262 mg (1.0 mmol) trifenyfosfine in 5 ml tetrachloorkoolstof en 2 ml dichloormethaan werd gedurende 1½ uur gekookt onder terugvloeiing¹³. Tijdens het koken werd de

oplossing lichter van kleur en ontstond een wit neerslag van trifenylfosfinoxide. Vervolgens werd na afkoelen tot kamertemperatuur de oplossing gefiltreerd en uitgegoten in een verzadigde NH_4Cl -oplossing. Na toevoegen van 20 ml CH_2Cl_2 werd de organische laag afgescheiden, gedroogd (CaCl_2) en ingedampt. Het ruwe thiofeenderivaat werd gezuiverd met behulp van preparatieve dunnelaag chromatografie (silicagel, petr.ether 60-80/chloroform 9/1) en gekristalliseerd uit een mengsel van ether-pentaaan, opbrengst 60%, smpt. $110-111^\circ\text{C}$. IR (KBr): ν (COEt) 1190, ν (CO) 1700 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 1.39 (t, J 7 Hz, 3H, OCH_2CH_3), δ 2.42 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.84 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), δ 4.30 + 4.56 (q, J 7 Hz, 2H, OCH_2CH_3), δ 7.17-8.46 (m, 8H, aromatische protonen) ppm; Ms: m/e 348 (100%); UV: λ_{max} 264 (log ϵ 4.39), 322 (log ϵ 4.34). Analyse: C, 75.7; H, 5.8; S, 9.0, 9.1. Berekend voor $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{SO}_2$: C, 75.83; H, 5.79; S, 9.20%.

1-benzoyl-3-p-tolyl-4,5-dihydronafto[1,2-c]thiofeen 24

De reductie tot dit thiofeen vond op dezelfde wijze plaats als beschreven voor thiofeen 23. Het produkt werd gezuiverd met behulp van preparatieve dunnelaag chromatografie (silicagel, CH_2Cl_2) en gekristalliseerd uit een mengsel van petr.ether 60-80/chloroform, opbrengst 81%, smpt. $138-140^\circ\text{C}$. IR (KBr): ν (CO) 1620 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): δ 2.36 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), δ 2.85 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), δ 6.77-8.00 (m, 13H, aromatische protonen) ppm; Ms: m/e 380 (100%); UV: λ_{max} 257 (log ϵ 4.43), 345 (log ϵ 3.88). Analyse: C, 81.9; H, 5.4; S, 8.4, 8.4. Berekend voor $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{SO}$: C, 82.07; H, 5.30; S, 8.43%.

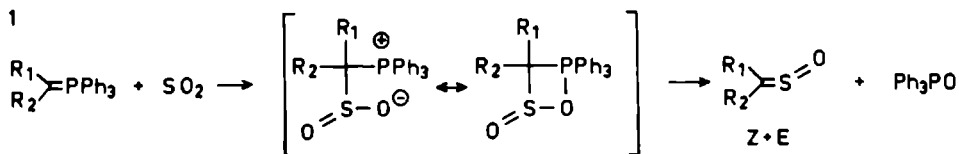
7.4. REFERENTIES

1. B. Zwanenburg, L. Thijs en J. Strating, Rec. Trav. Chim. 89, 687 (1970).
2. J.F. King en T. Durst, Tetrahedron Letters 1963, 585.

3. A. Holm en L. Carlsen, *Tetrahedron Letters* 1973, 3203; L. Carlsen, A. Holm, J.P. Snyder, E. Koch en B. Stillerkerieg, *Tetrahedron* 33, 2231 (1977).
4. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, *Rec. Trav. Chim.* 95, 28 (1976).
5. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, *Rec. Trav. Chim.* 95, 195 (1976).
6. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, *Rec. Trav. Chim.* 95, 37 (1976).
7. G.E. Veenstra en B. Zwanenburg, *Rec. Trav. Chim.* 95, 202 (1976).
8. J.L. Kice in "Inorganic Reaction Mechanisms", part II, J.O. Edwards, Interscience Publishers, New York, 1974, hoofdstuk 4; J.L. Kice in "Sulfur in Organic en Inorganic Chemistry", volume 1, A. Senning, Marcel Dekker, inc., New York 1971, hoofdstuk 6; J.L. Kice en G.B. Large, *J. Org. Chem.* 33, 1940 (1968).
9. R.G. Pearson, *Hard and Soft Acids and Bases*, Dowdon, Hutchinson en Ross Inc., 1973.
10. A.J. Bridges en G.H. Witham, *J.C.S. Perkin I* 1975, 1603.
11. F. Duus en J.W. Anthonsen, *Acta Chem. Scand.* B31, 40 (1977); F. Duus, *J. Org. Chem.* 42, 3123 (1977).
12. E. Kühle, "The Chemistry of Sulfenic Acids", G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, hoofdstuk 3 en 4.
13. J.P.A. Castillon en H.H. Szmant, *J. Org. Chem.* 30, 1338 (1965).
14. M. Augustin, W.D. Rudorf en U. Schmidt, *Tetrahedron* 33, 3055 (1976).
15. W.L. Mock, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 7610 (1970).
16. W.J. Bailey en E.W. Cummins, *J. Amer. Chem. Soc.* 76, 1932 (1953).
17. J.L. Melles en H.J. Backer, *Rec. Trav. Chim.* 72, 314 (1953).
18. W.J.M. van Tilborg, *Synth. Comm.* 6, 583 (1978).
19. K. Torssell, *Acta Chem. Scand.* B30, 353 (1976).

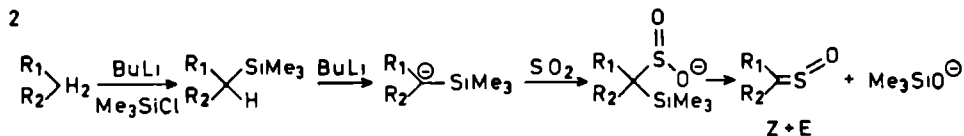
This thesis deals with some aspects of the chemistry of sulfines (thione S-oxides). In the introductory chapter a literature survey is given of the synthesis and chemical properties of sulfines.

The first part of this thesis is devoted to a new approach to the preparation of sulfines, *viz.* the alkylidenation of sulfur dioxide. Chapter 2 deals with the reaction of phosphorous ylides with SO_2 , which is pictured in Scheme 1.



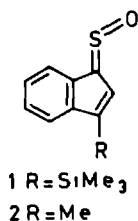
Several aryl substituted sulfines have been prepared by this route (thiofluorenone S-oxide, diphenylsulfine, di-*p*-tolylsulfine and phenyl(phenylthio)sulfine). This synthesis of sulfines resembles the Wittig reaction.

Alkylidenation of SO_2 using α -silyl carbanions provides a promising route to sulfines (Chapter 3). The required α -silyl carbanions can easily be obtained from active methylene compounds by deprotonation, subsequent trimethylsilylation and again deprotonation as is outlined in Scheme 2.

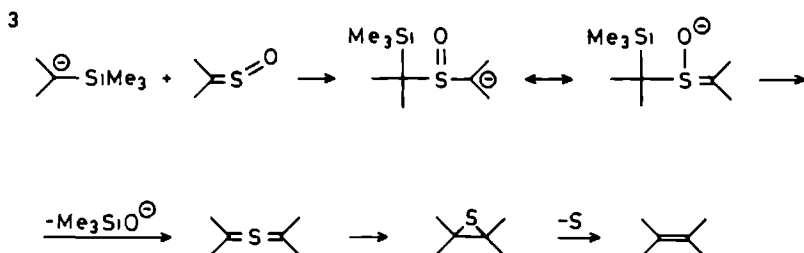


This sequence of reactions can be performed as a one-pot procedure, which makes it quite attractive from a synthetic point of view. Active methylene compounds such as fluorene, xanthene, diphenylmethane, benzylcyanide, benzyl phenyl sulfide, benzyl phenyl sulfone, d_1 (phenylthio)methane and 1,3-dithiane have been converted into the corresponding sulfines. Treatment of substituted indenenes in a similar

fashion leads to the α,β -unsaturated sulfines 1 and 2 (for details see Scheme 3.7).

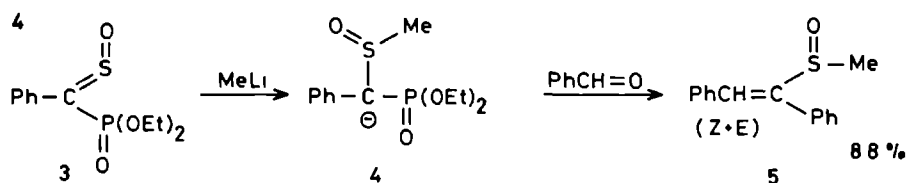


In some cases (fluorene, benzylcyanide, di(phenylthio)methane) a tetra-substituted alkene was isolated as an important byproduct. Its formation most likely is initiated by a thiophilic attack of the α -silyl carbanion at the already formed sulfine followed by elimination of trimethylsilylanolate, subsequent formation of an episulfide and extrusion of sulfur (Scheme 3). This side reaction can



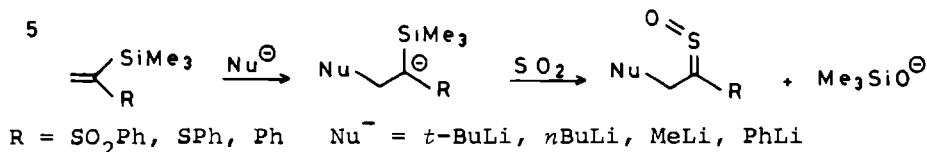
be suppressed by choosing suitable reaction conditions.

An interesting sequence of reactions has been accomplished with diethoxyphosphinoyl substituted sulfine 3. Thiophilic attack of methyllithium leads to the anion 4, which is in fact a Wittig-Horner reagent (Scheme 4). Subsequent



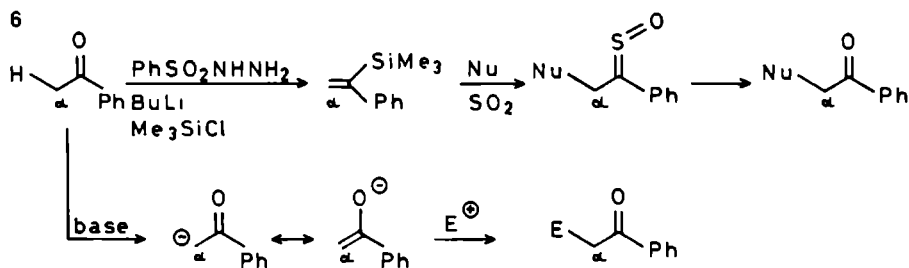
reaction with benzaldehyde results in the formation of α,β -unsaturated sulfoxide 5.

Chapter 4 is devoted to the alkylidenation of SO₂ utilizing α -silyl carbanions, which are prepared by β -addition of suitable nucleophiles to vinyl silanes (Scheme 5). It should be pointed out that this route leads to sulfines bearing a hydrogen atom at the α -carbon atom. Such sulfines



cannot be prepared by oxidation of the parent thiocarbonyl compounds because of the interfering enethiolisation. Evidence is presented that the nucleophilic addition to vinylsilanes is governed by the basicity of both the nucleophilic reagents and the α -silyl carbanions formed. In several cases addition products $\text{NuCH}_2\text{CH}(\text{SiMe}_3)\text{R}$ and ketones $\text{NuCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$ have been observed as byproducts. Most likely the addition products arise from a proton transfer from the already formed sulfines to the α -silyl carbanions (Scheme 4.11). The deprotonated sulfines, which are mesomeric with vinyl sulfenate anions, apparently lose sulfur readily to produce the observed ketones.

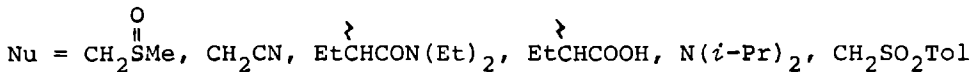
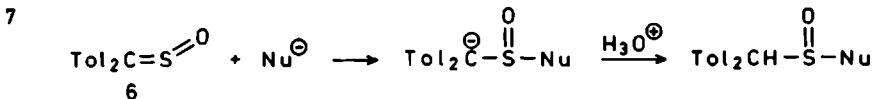
The aryl substituted vinylsilane has been prepared by a Shapiro reaction from the corresponding ketone. Hence, the ultimate reaction sequence as depicted in Scheme 6 formally represents a nucleophilic α -alkylation of a ketone, which is an "Umpolung" of the common electrophilic intro-



duction of an alkyl group into a ketone.

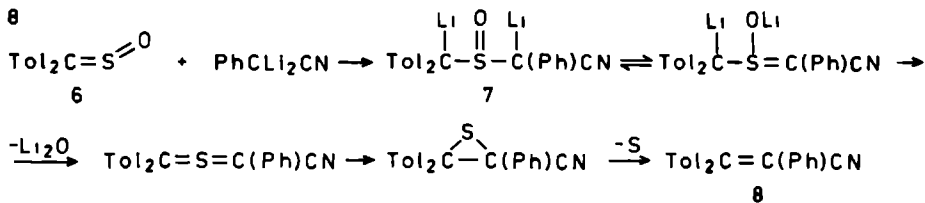
The second part of this thesis deals with reactions of sulfines with nucleophilic reagents. In Chapter 5 thio-philic addition reactions of α -functionalized carbanions to

sulfines are described. The reactions carried out with di-*p*-tolylsulfine 6 as a substrate are shown in Scheme 7.



The basicity of the anions is such, that the primary addition reaction is an equilibrium. In the cases of the anions of dimethylsulfoxide, acetonitrile and methyl-*p*-tolylsulfone (+ excess *t*-BuOK) this equilibrium can be shifted to the side of the products by adding an excess of base; presumably the primarily formed adducts are converted into dianions.

With α -lithio isopropyl-*p*-tolylsulfone the initially formed adduct undergoes a 1,3-elimination of a tosylate anion affording, after extrusion of sulfur monoxide, 2-methyl-1,1-d₁-*p*-tolylpropene (Scheme 5.8). Treatment of d₁-*p*-tolylsulfine with α -dilithio benzylcyanide results in the formation of carbonitrile 8. This product arises from a rearrangement of the primary adduct dianion 7 as outlined in Scheme 8.

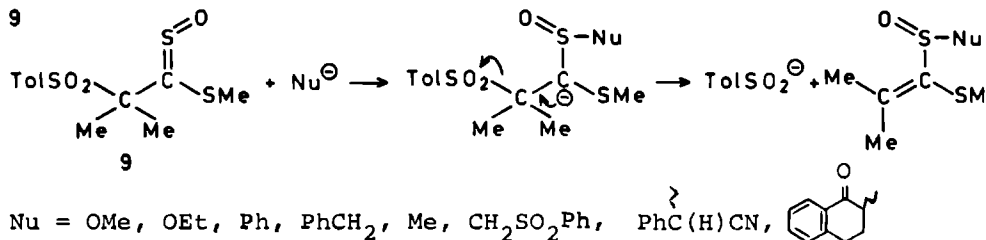


In a similar fashion α -lithio methyl-*p*-tolylsulfone leads to the rearranged product Tol₂C=CHSO₂Tol (Scheme 5.7).

Thiophilic additions of functionalized carbanions to *p*-tolyl(phenylthio)sulfine and *p*-tolyl(phenylsulfonyl)sulfine lead to similar products although the yields are usually lower due to the instability of these compounds. The results described in this chapter show that the thiophilic addition reaction is determined both by the nature of the nucleo-

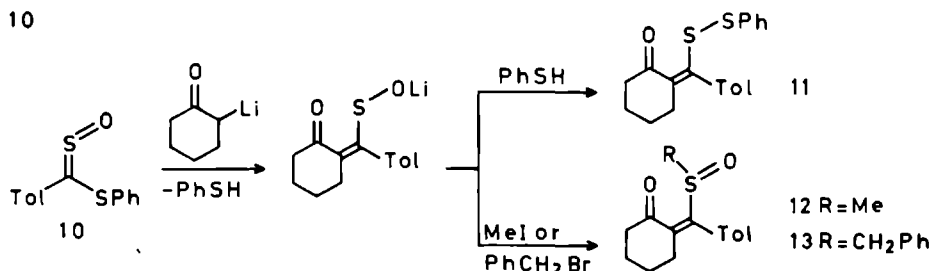
phile used and by the counter ion (Li or Na/K).

In Chapter 6 attention is given to addition elimination reactions of the α -tosyl substituted sulfine 9. Reactions with nucleophilic reagents give rise to ketene dithioacetals and α,β -unsaturated sulfinic esters, respectively, as shown in Scheme 9. Evidence is presented that the addition and



elimination take place simultaneously.

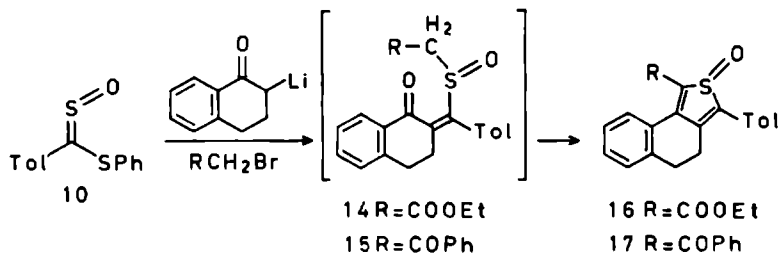
Chapter 7 deals with a carbophilic reaction of *p*-tolyl (phenylthio)sulfine 10 with α -keto carbanions. Carbanions of this type do not react with di-*p*-tolylsulfine, implying that these anions are unable to add thiophically to sulfines and therefore enhance the chance of a carbophilic reaction. Treatment of the sulfine with the anion of cyclohexanone leads to alkene disulfide 11 (Scheme 10). Quenching of this



reaction with methyl iodide or benzylbromide results in the unsaturated sulfinylketones 12 and 13. The formation of these products is rationalized by assuming a carbophilic substitution of the phenylthio group in the sulfine. Subsequent deprotonation and reaction on sulfur either by thiophenol or by alkylhalides leads to the products shown. With

tetralone comparable products have been obtained. However, quenching with ethyl bromoacetate or α -bromoacetophenone results in the formation of thiophene S-oxides 16 and 17, respectively (Scheme 11). These products are formed by intra-

11



molecular condensation of the active methylene compounds 14 and 15.

Na het behalen van het diploma H.B.S.-B in 1968 aan het Corderiuslyceum te Amersfoort werd in hetzelfde jaar begonnen met de chemiestudie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Het kandidaatsexamen (S_1) werd afgelegd in augustus 1971. De studie voor het doktoraalexamen omvatte als hoofdrichting Organische Chemie (Prof.Dr. F. Bickelhaupt) en als bijvakken Radiochemie (Dr. B. van Zanten) en Analytische Chemie (Prof. E. Barendregt). In mei 1975 werd de chemiestudie afgerond. Tevens werd hierbij de aantekening van onderwijsbevoegdheid verkregen.

In juni 1975 werd de functie aanvaard van wetenschappelijk medewerker aan de Katholieke Universiteit van Nijmegen, afdeling Organische Chemie. Hier werd onder leiding van Prof. Dr. B. Zwanenburg begonnen met het in dit proefschrift beschreven onderzoek.

1

Het is zeer onwaarschijnlijk dat Burgstahler en medewerkers onder de door hen gebruikte kondities in de Rosenmundreduktie geen last hebben gehad van de vorming van anhydriden.

A.W. Burgstahler, L.O. Weigel en C.G. Shaeffer, *Synthesis* 1976, 767. *cf.* E. Wedekind, *Chem. Ber.* 34, 2070 (1901); T. Sharp, *J. Chem. Soc.* 1936, 1234.

2

De door Ziegler en Chan beschreven omzetting van dithiozuren in keteendithioacetalen is in feite een herhaling van het werk van Beiner en Thuillier.

F.E. Ziegler en C.M. Chan, *J. Org. Chem.* 43, 3065 (1978). J.M. Beiner en A. Thuillier, *C.R. Acad. Sc. Paris* 274, 642 (1972).

3

Ten onrechte menen Yokoyama en medewerkers, dat de spektrale gegevens van het produkt van de reactie van een thioureumderivaat met CS₂ slechts met één structuur verenigbaar zijn.

M. Yokoyama, S. Ohtuki, M. Muraoka en T. Takeshima, *Tetrahedron Letters* 1978, 3823.

Het gebruik van de pakkende titel: "N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline (EEDQ), a new inhibitor of the mitochondrial F_1 -ATPase" door Vignais en medewerkers is misleidend, daar toepassing van EEDQ als enzymremmer even weinig specifiek is als acylering met azijnzuuranhydride of chloorformiaat.

R. Pougeois, M. Satre en P.V. Vignais, Biochemistry 1978, 3018. cf. B. Belleau en G. Malek, J. Amer. Chem. Soc. 90, 1651 (1968).

De konklusie van Shimuzu en Nishida, dat in de omleggings-reaktie van een tetracyanocyclobutaanderivaat in de overeenkomstige cyclohexeenverbinding sprake is van een dipolair intermediair, kan op grond van het door hen waargenomen oplosmiddeleffekt niet getrokken worden.

N. Shimuzu en S. Nishida, J.C.S. Chem. Comm. 1978, 931. R. Huisgen en J.P. Ortega, Tetrahedron Letters 1978, 3975. G. Steiner en R. Huisgen, J. Amer. Chem. Soc. 95, 5056 (1973).

De sulfoneringsreaktie van bibenzylverbindingen, beschreven door Natoli en medewerkers kan, gezien de opbrengsten niet als een goede synthesesmethode worden betiteld.

M.C. Natoli, A. Arcoleo, C.A. Paternostro en G. Fontana, Chem. and Ind. 1978, 889.

Het is opmerkelijk dat Guimon en medewerkers op grond van IR gegevens aan het 2,5-dibromocyclopentanon de *cis*-konfiguratie toekennen, terwijl Hoffmann en medewerkers op grond van NMR gegevens voor de op dezelfde wijze bereide verbinding de *trans*-konfiguratie voorstellen.

M.F. Guimon, G. Pfister-Guillouzo, F.
Metras en J. Petrissans, J. of Mol. Struct.
33, 239 (1976). H.M.R. Hoffmann en J.G.
Vinter, J. Org. Chem. 39, 3921 (1974).

M. van der Leij

Nijmegen, 23 maart 1979

